larevuedupraticien®
est une publication de GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ

Capital de 4 289 852 €
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0217 T 81658
IMPRESSION : SIEP, 77590 Bois-le-Roi



Jean Deleuze
Rédacteur en chef

Le soin contre la barbarie



Paris, le 11 janvier 2015

« Une des expériences les plus lamentables est la stérilisation au moyen de rayons X de toutes les jeunes filles âgées de 16 à 18 ans (…) Ces expériences sont faites par le Dr Schumann, homme de forte carrure à la face de brute (…) Chaque soir les petites reviennent le soir dans un état effrayant avec des symptômes de péritonite. Elles vomissent, se plaignent de douleurs abdominales atroces (…) Nombreuses sont celles atteintes de brûlures étendues (…) Le cycle de leurs épreuves n'est pas terminé. Quelque temps après cette première phase, pour en contrôler le résultat, on procède à l'ablation de l'un des ovaires (…) les premières opérations révèlent que ce sont surtout les intestins qui ont été atteints par les rayons. S'apercevant de son erreur, Schumann procèdent à des irradiations plus basses (…) Après quelques semaines, on enlève le deuxième ovaire ».[1]

Cela s'est passé à Auschwitz sur des déportées juives qui avaient échappé à l'extermination immédiate à leur arrivée dans le camp. Ce témoignage est celui d'une femme extraordinaire, le Dr Adélaïde Hautval qui y avait été internée, pour avoir défendu en 1942, sur le quai de la gare de Bourges, une famille juive maltraitée par les Allemands *(« Alors vous les défendez, vous partagerez leur sort ! »)*. Adélaïde Hautval fut affectée au sinistre bloc 10 d'Auschwitz où les médecins nazis se livraient à d'atroces expérimentations sur les prisonniers. Plusieurs fois au péril de sa vie, elle refusa d'obéir lorsqu'on la réquisitionna pour d'abominables expériences. L'anniversaire de la libération du camp par les Soviétiques, il y a 70 ans, s'est télescopé avec la tuerie de l'hypermarché casher de la Porte de Vincennes à Paris, 2 jours après l'attentat contre Charlie-Hebdo. En France, en ce mois de janvier 2015, on a vu des journalistes abattus avec des armes de guerre, un policier blessé achevé sur un trottoir, une de ses collègues tuée d'une balle dans le dos, des citoyens assassinés parce qu'ils étaient juifs, des personnes se réjouissant de ces faits et autant d'actes antimusulmans qu'en une seule année. Imitant l'autodafé nazi de 1933, l'État islamique, qui multiplie les exactions, aurait brûlé à Mossoul, le mois dernier, des milliers de livres dont des ouvrages sur la santé et la science. En Arabie saoudite, un comité de médecins a réussi à empêcher pour « raisons médicales » que le blogueur Raif Badawi, condamné à 1 000 coups de fouets pour délit d'opinion, ne soit de nouveau flagellé. On ignore si ces médecins ont agi par aversion pour la torture ou en simples experts constatant une incapacité temporaire du prisonnier à subir de nouveaux sévices... On voudrait vraiment croire qu'ils ont été guidés par le 3e principe d'éthique médicale des Nations-Unies : *« Il y a violation de l'éthique médicale si les membres du personnel de santé, en particulier des médecins, ont avec des prisonniers ou des détenus des relations d'ordre professionnel qui n'ont pas uniquement pour objet d'évaluer, de protéger ou d'améliorer leur santé physique et mentale »* … Être médecin n'exclut pas la possibilité de devenir un tortionnaire mais, au-delà d'autres modes d'action, la sollicitude et le soin, qui sont à l'origine même de la médecine, sont probablement sur le plan moral ce que l'humanité peut opposer de plus profond et de plus permanent à la barbarie. •

1. Hautval A. Médecine et crimes contre l'humanité. Arles : Actes Sud, 1991 (ouvrage réédité aux éditions du Félin)



Numéro 2 ■ Février 2015

larevuedupraticien

www.larevuedupraticien.fr

En couverture : *Homme chez lui, au lit, discutant de son cas avec trois médecins (T. Müller).* Illustration de couverture : © Wellcome Library, London.
« Ce malade était âgé de 59 ans. Sans cause connue, il avait été pris d'une *phlegmatia alba dolens* ayant pour siège la jambe gauche. Il y avait là tous les caractères de la phlébite (...) De plus, cet homme avait une teinte cachectique générale, avec pâleur extrême. Legroux inclinait à penser que le malade était affecté de leucémie. Je fus consulté et je dis : cet homme peut être affecté de leucémie, mais il a une *phlegmatia alba dolens*, et par conséquent un cancer profond et latent. Nous cherchâmes ce cancer avec le plus grand soin, et pendant les 6 semaines que le malade resta dans le service de Legroux, celui-ci rechercha avec l'attention scrupuleuse qui lui était habituelle et néanmoins ne put découvrir les signes d'une affection carcinomateuse. Or l'autopsie démontra l'existence d'un cancer du pylore de forme annulaire, lequel, permettant le passage des matières alimentaires dans le duodénum, n'avait point donné lieu aux vomissements de nature spéciale » [1]

[1] Trousseau A. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris, JB Baillière, 4e édition, 1873.

CONTENTS

.../...

En ligne sur **www.larevuedupraticien.fr**

 Documents, rapports  Audio  Vidéo  Images

OUVERTURES

MONOGRAPHIE — MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

Conseiller scientifique : ***Pr Guy Meyer,*** *service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.*

DOSSIER ÉTATS DÉLIRANTS

*Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Dr Laurent Karila,** Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; CEA-INSERM U1000 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France.*

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES





Ce numéro est assemblé avec un encart de librairie « Meilleures ventes » destiné aux médecins et un encart « ECN » destiné aux étudiants.

VACCINER LES PATIENTS SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS OU BIOTHÉRAPIES ?

La question des vaccinations chez ces patients doit se poser dès le diagnostic et la mise en route des premiers traitements.

Aline Frazier-Mironer
Fédération de rhumatologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, 75475 Paris Cedex 10, France. aline.frazier@lrb.aphp.fr

Chez les patients traités par immunosuppresseurs ou biothérapies, les données actuelles sont rassurantes quant au risque de déclencher une poussée de la maladie ou de voir apparaître une maladie auto-immune à la suite de l'administration d'un vaccin. La balance bénéfices-risques de la vaccination chez ces patients à risque infectieux majoré est nettement favorable.

La synthèse des nouvelles recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)[1] et du calendrier vaccinal,[2] ainsi que des fiches du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI)[3] et des recommandations[4] de la Haute Autorité de santé (HAS) 2013 pour les patients sous anti-*tumor necrosis factor alpha* (TNFα) permet de recommander une conduite pratique.

Définition de l'immunodépression induite par les traitements

Les recommandations du HCSP sur les vaccinations chez les patients immunodéprimés ont défini une catégorie de patients immunodéprimés : les « *patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie* ». La corticothérapie immunosuppressive est définie chez l'adulte comme une corticothérapie prescrite à une posologie supérieure ou égale à 10 mg d'équivalent-prednisone par jour depuis plus de deux semaines. Les bolus intraveineux sont considérés comme immunosuppresseurs pour les 3 mois suivants (sans précision selon la posologie). Les traitements de fond immunosuppresseurs ne sont pas précisés, mais la dernière fiche du CRI précise que le méthotrexate doit être considéré comme immunosuppresseur si le nombre de lymphocytes T CD4 du patient est inférieur à 250/mm^3 sous traitement. Le degré d'immunodépression induit par les autres traitements de fond non biologiques n'est pas défini. De la même façon, il n'est pas fait de distinction entre les biothérapies. Il est cependant établi que le rituximab, par son action antilymphocytes B, diminue la réponse vaccinale de manière plus marquée que les anti-TNFα, et expose à un risque de réaction aux vaccins vivants atténués après l'arrêt sur une durée plus longue.

Quand administrer les vaccins vivants atténués ?

L'administration d'un vaccin vivant atténué est contre-indiquée chez un patient immunodéprimé par les traitements définis ci-dessus, en raison du risque de déclencher la maladie infectieuse en réaction aux antigènes vivants injectés. Aussi, il est indispensable d'envisager la réalisation des vaccins vivants atténués éventuellement nécessaires dès l'instant où une corticothérapie ou un traitement de fond, y compris non biologique, sont envisagés. Les délais avant la mise en route du traitement doivent être respectés (*v.* tableau). Si la vaccination n'a pas été faite au préalable, elle doit être réalisée après suspension du traitement immunosuppresseur, pour une durée variable selon les traitements (*v.* tableau).

Quels vaccins proposer ?

Le choix des vaccins doit prendre en compte les recommandations actuelles, incluant le calendrier vaccinal de la population générale et les particularités liées au traitement immunosuppresseur, les antécédents du patient et ses préférences. Il peut être guidé par la recherche d'immunisations antérieures par certaines sérologies. Par exemple, pour l'hépatite B, si le patient ignore s'il a déjà été vacciné, la sérologie peut permettre de le détecter. De même, si le patient ne sait pas s'il a eu ou non la varicelle, la sérologie du virus de la varicelle et du zona (VZV) peut permettre de rechercher une immunisation, avant d'envisager la vaccination. Il est à noter que l'administration concomitante de plusieurs vaccins ne nuit pas à leur efficacité.

Vaccins inactivés

Ces vaccins sont administrables sous traitement. Bien que la mise en route des immunosuppresseurs puisse diminuer l'ampleur de la réponse vaccinale, le début du traitement ne doit pas être retardé de plus de 2 à 3 semaines. Si les immunosuppresseurs doivent être débutés plus rapidement encore, les vaccins sont tout de même administrés à leur initiation. Si les vaccins n'ont pas été réalisés avant la mise sous immunosuppresseurs, ils doivent être réalisés sous traitement, même si la réponse vaccinale risque d'être moins bonne.

Les vaccins inactivés qui doivent être envisagés sont ceux du calendrier vaccinal de la population générale :

– diphtérie-tétanos-polio (DT-Polio) ; désormais recommandés en population générale à âges fixes (25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans), ils restent recommandés tous les 10 ans chez les patients sous immunosuppresseurs ;

– coqueluche ; ce vaccin habituellement réalisé dans l'enfance est également recommandé chez l'adulte jeune, à 25 ans lors du rappel DT-Polio. S'il n'y a pas eu de rappel anticoquelucheux à l'âge adulte, le vaccin doit être proposé lors du prochain rappel DT-Polio, ou lors de situations à risque (adultes ayant le projet d'être parents, membres de la famille lors d'une grossesse, mère en *post-partum* n'ayant pas eu de rappel dans les 5 dernières années) ;

– hépatite B ; lorsqu'il n'a pas été fait dans l'enfance, ce vaccin n'est recommandé chez l'adulte en bonne santé que dans les populations particulières et à risque détaillées dans le calendrier vaccinal. Il n'est pas spécifiquement recommandé par le HCSP pour les patients sous immunosuppresseurs. En revanche, la HAS recommande la vaccination lors de la mise en route d'un traitement anti-TNFα. En pratique, le bilan préthérapeutique inclut toujours le sérodépistage de l'hépatite B, car un patient porteur d'une hépatite B chronique est exposé à un risque de réactivation pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante à l'introduction du traitement immunosuppresseur. La vaccination doit être proposée chez les patients séronégatifs pour l'anticorps anti-HBs. Le schéma vaccinal comprend 3 injections à 0, 1 et 6 mois ;

– méningocoque C conjugué ; ce vaccin est maintenant proposé dans l'enfance, mais une dose doit être proposée, comme dans la population générale, aux patients de moins de 24 ans qui n'ont pas été vaccinés enfants ;

– papillomavirus ; dans le calendrier vaccinal, ce vaccin est recommandé chez les jeunes filles de 11 à 14 ans. Il peut être proposé en rattrapage chez les femmes jusqu'à 19 ans révolus s'il n'a pas été fait auparavant. Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les jeunes patientes sous immunosuppresseurs ;

– hépatite A ; comme dans la population générale, ce vaccin n'est recommandé que chez les patients à risque particulier.

À ces vaccins s'ajoutent les vaccins recommandés spécifiquement en raison de l'immunodépression induite par les traitements :

– pneumocoque ; le vaccin doit être administré dès la mise en route des immunosuppresseurs, même s'il ne s'agit pas d'une biothérapie, selon le nouveau schéma vaccinal de *prime-boost* : une injection du vaccin polyosidique conjugué (Prevenar 13), suivie 2 mois après d'une injection du vaccin polyosidique non conjugué (Pneumo 23). Ce schéma permet d'obtenir une réponse vaccinale de meilleure qualité par la mobilisation de l'immunité cellulaire et l'induction de cellules T mémoire, tout en gardant une couverture de 23 sérotypes grâce au rappel ;

– grippe saisonnière ; le vaccin antigrippe doit être réalisé chaque année sous traitement ;

– *Hæmophilus influenzæ* B ; la vaccination n'est pas spécifiquement recommandée pour ces patients, contrairement aux patients aspléniques ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Vaccins vivants atténués

Leur administration doit être particulièrement anticipée en raison de la contre-indication à leur prescription sous traitement immunosuppresseur. Le délai à respecter avant la mise en route des immunosuppresseurs est d'au moins 2 semaines, idéalement 4 semaines après ces vaccinations.

TABLEAU

Durées de suspension des traitements immunosuppresseurs en vue d'un vaccin vivant atténué

Traitements	Avant le vaccin	Après le vaccin
Corticothérapie à doses immunosuppressives*	3 mois	2 semaines
Méthotrexate	1-3 mois	2-3 semaines
Autres traitements de fond conventionnels	3 mois	2 semaines
Anti-TNFα	⩾ 3 mois, ou 5 demi-vies	2-4 semaines
Rituximab	⩾ 6 mois	2-4 semaines
Abatacept	⩾ 3 mois	2-4 semaines
Tocilizumab	⩾ 3 mois, ou 5 demi-vies = 70 jours	2-4 semaines

* : possibilité de poursuivre le traitement à doses < 10 mg/j.

Le BCG n'est plus obligatoire et ne doit donc pas être pratiqué s'il n'a pas été fait auparavant ou si le dépistage par intradermoréaction ou Quantiferon est négatif.

Pour la vaccination rougeole-oreillons-rubéole, une sérologie de la rougeole doit être proposée si le calendrier vaccinal n'a pas été respecté ou est inconnu. En l'absence d'immunisation, le vaccin doit être proposé 2 à 4 semaines avant de débuter le traitement.

Si le patient n'a jamais eu la varicelle, la sérologie VZV doit être faite. Chez les patients séronégatifs, la vaccination doit être proposée 2 à 4 semaines avant de débuter le traitement.

Le vaccin contre le rotavirus n'est pas recommandé.

La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire dans certains pays d'Afrique et d'Amérique du Sud, ainsi qu'en Guyane. Il est donc important d'anticiper les possibles voyages dans ces zones avec les patients avant le début de tout immunosuppresseur, et de vacciner en prévision. Sinon, il ne pourra être administré qu'après une fenêtre thérapeutique longue (*v.* tableau).

Rappels

Il est important de penser à l'actualisation des vaccinations tout au long du suivi du patient, et il est recommandé d'avoir au sein de son dossier médical un chapitre « vaccinations » bien identifié. Les rappels seront administrés selon le calendrier vaccinal habituel.

Pour le pneumocoque, il n'existe pas encore de données suffisantes permettant de recommander un schéma de rappel particulier. On propose donc de manière classique un rappel par le vaccin polyosidique non conjugué à 5 ans. Pour les patients déjà vaccinés par le Pneumo 23 avant ces nouvelles recommandations, il est recommandé d'attendre un délai de 3 ans pour faire un schéma de *prime-boost* par Prevenar 13, puis 2 mois après par Pneumo 23.

En conclusion, la vaccination est une question complexe, en perpétuelle évolution, importante chez les patients sous immunosuppresseurs dès le diagnostic, dès qu'un traitement est envisagé et dans le suivi au long cours.•

RÉFÉRENCES

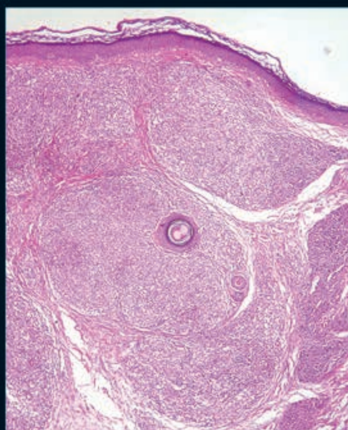
1. **Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques.** Recommandations, rapport 2012.
2. **Ministère des Affaires sociales et de la Santé.** Calendrier vaccinal détaillé 2013. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-_pdf.pdf
3. **Club Rhumatismes et Inflammations.** Prise en charge pratique des patients sous anti-TNF alpha, rituximab, abatacept, tocilizumab. Conduite à tenir en cas de vaccination. http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index.asp
4. **Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al.** Recommendations for using TNFα antagonists and French clinical practice guidelines endorsed by the French National Authority for Health. Joint Bone Spine 2013;80:574-81.

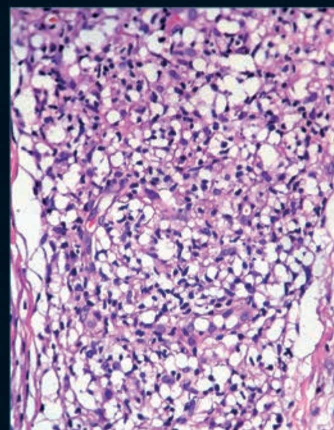
A. Frazier-Mironer déclare avoir fait des interventions ponctuelles (enquêtes) pour les entreprises Icomed, ConsuMed Research et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Pfizer, AbbVie, Bristol-Myers Squibb.

LÈPRE BORDERLINE LÉPROMATEUSE

Noureddine Litaiem*, Khaled Aida*, Mariem Jones*, Soumaya Rammeh, Rachida Zermani**, Faten Zeglaoui*, Bécima Fazaa***
*Service de dermatologie,
** service d'anatomopathologie, hôpital Charles Nicolle, 2040 Tunis, Tunisie
noureddine.litaiem@gmail.com


FIGURE 1 Nodules et plaques érythémateuses et infiltrés des avant-bras.


FIGURE 2 Infiltrat lympho-histiocytaire dense du derme à disposition péripilaire, avec respect d'une bande claire sous épidermique.


FIGURE 3 Macrophages spumeux (cellules de Virchow).

CET HOMME DE 78 ANS, originaire de Tunisie centrale, consultait pour des lésions des membres évoluant depuis 6 ans. À l'examen, il s'agissait de plaques et nodules érythémateux infiltrés, confluents, siégeant de façon symétrique au niveau des avant-bras, des mains, des jambes et des pieds (fig. 1). L'examen neurologique notait une hypoesthésie en gants et en chaussettes. L'examen histologique montrait un infiltrat lympho-histiocytaire du derme, avec un tropisme périfolliculaire, riche en macrophages d'aspect spumeux (cellules de Virchow) [fig. 2 et 3]. Ces caractéristiques histopathologiques apportaient un élément d'orientation important en faveur du diagnostic de lèpre. Le diagnostic était confirmé par l'examen bactériologique du prélèvement du mucus nasal en montrant la présence de bacilles de Hansen. Le traitement associait rifampicine, clofazimine et disulone.

La lèpre (ou maladie de Hansen) est une infection liée à *Mycobacterium lepræ* dont la prévalence a nettement régressé dans le monde. La majorité des cas (83 %) sont diagnostiqués en Inde, au Brésil et en Birmanie.[1] En Tunisie, la maladie est extrêmement rare. Le tableau clinique dépend du statut immunitaire du patient, et associe à des degrés divers des lésions cutanées et/ou névritiques. On distingue deux formes polaires, la forme tuberculoïde caractérisée par l'existence de quelques plaques hyposensibles, et la forme lépromateuse avec de nombreuses lésions multibacillaires, et des formes intermédiaires.[1] Malgré sa rareté, la lèpre devrait toujours rester dans l'esprit du clinicien pour détecter les cas résiduels et les traiter précocement.[2]

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

1. **Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy.** An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. Actas Dermosifiliogr 2013;104:554-63.
2. **Bobin P.** La lèpre est-elle encore d'actualité ? Ann Dermatol Venereol 2013;140:421-2.

DÉPISTAGE NON INVASIF DE LA TRISOMIE 21

Ces tests viennent compléter le protocole actuel de dépistage fondé sur les dosages sériques et l'échographie fœtale. Ils permettent d'éviter de nombreux gestes invasifs et les fausses couches qui risquent d'en découler.

Alexandra Benachi*, Jean-Marc Costa**

* Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, université Paris-Sud, 92141 Clamart, France.
** Laboratoire Cerba, 95310 Saint-Ouen-l'Aumône, France. alexandra.benachi@abc.aphp.fr

L'arrêté du 23 juin 2009 a fixé les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage de la trisomie 21. L'article 1 stipule que « *lors de la consultation médicale prévue à l'article R. 2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin (chez la mère), et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale* ». Il est donc admis en France depuis 2009 qu'il est obligatoire de proposer le dépistage, et chaque femme choisit si elle souhaite ou non avoir recours à ce test.

En France, la politique de dépistage de la trisomie 21 est très organisée.[1] Les contrôles de qualité tant des dosages des marqueurs sériques que de la mesure de la clarté nucale permettent théoriquement une homogénéité de la qualité de l'offre sur le territoire. Lorsque le risque déterminé par le dépistage est supérieur ou égal à 1/250, il est proposé à la patiente un geste invasif pour l'établissement du caryotype fœtal (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, en fonction du terme) dont le risque de fausse-couche est de 1 %. Cependant, le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine[2] montre que chaque année le dépistage actuel révèle environ 4 % de patientes à risque, ce qui, rapporté à environ 700 000 patientes prélevées par an, représentent 28 000 patientes dont plus de 20 000 ont recours à un geste invasif pour environ 1 000 anomalies chromosomiques diagnostiquées. La valeur prédictive positive de ce test est de 1/20, ce qui signifie qu'il faut prélever 20 patientes pour mettre en évidence un fœtus porteur de trisomie 21.

Depuis 2008, le diagnostic de trisomie 21 chez le fœtus est devenu possible à partir d'une prise de sang faite chez la mère grâce à l'analyse de l'ADN fœtal plasmatique, d'origine essentiellement placentaire, qui y circule.[3] De nombreuses techniques ont été décrites dans la littérature, mais le principe de base est toujours le même : l'ADN maternel et celui du fœtus ne sont pas séparés, l'ADN circulant est quantifié pour mettre en évidence la fraction d'ADN en excès provenant du chromosome impliqué lorsque le fœtus est porteur d'une aneuploïdie. La méthode la plus utilisée actuellement fait appel à la quantification par séquençage massif en parallèle dit à haut débit ou *next generation sequencing* (NGS) [fig. 1]. Ces tests ont été imaginés et développés par des laboratoires de recherche des universités de Stanford[4] ou de Hong Kong[5], puis des entreprises de biotechnologie ont rapidement pris le relais. Il existe actuellement, à travers le monde, une dizaine d'entreprises spécialisées dans le développement de ces tests. Les importants budgets investis ont permis à certaines de commercialiser ces tests à très grande échelle dès l'automne 2011.

Ces nouveaux tests sont fiables mais ne sont pas des tests diagnostiques : ce sont des tests de dépistage

Il est important de comprendre que l'ADN analysé provient en réalité du placenta, donc les informations obtenues à partir de ces tests sont celles du placenta et non du fœtus lui-même. De nombreuses publications rapportent des résultats très encourageants avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 99 %.[6, 7] Avec l'utilisation de plus en plus fréquente de ces tests, des cas de faux négatifs et faux positifs sont apparus. Des anomalies cytogénétiques maternelles somatiques ou tumorales,[8, 9] des jumeaux évanescents* porteurs d'anomalies chromosomiques ou encore des anomalies chromosomiques restreintes au seul placenta sont autant d'exemples décrits comme pouvant générer des résultats

* *jumeaux évanescents : arrêt du développement d'un des embryons en cas de grossesse multiple.*

faussement positifs même s'ils sont peu fréquents. Enfin, puisque ces tests génétiques se limitent pour l'instant à la détection des trisomies 21, 13 et 18, une perte d'information est inévitable, et les anomalies chromosomiques sans anomalie échographique ne sont pas diagnostiquées en l'absence de prélèvement invasif et de réalisation d'un caryotype. En 2011, ces cas représentaient environ 1 % des anomalies diagnostiquées au caryotype.

Pour toutes ces raisons, un test génétique non invasif positif doit être vérifié par un geste invasif pour confirmer le diagnostic d'anomalie chromosomique avant toute décision sur l'issue de la grossesse. Tant qu'il en sera ainsi, ces tests ne peuvent pas être utilisés comme des tests diagnostiques mais seulement comme des tests de dépistage.

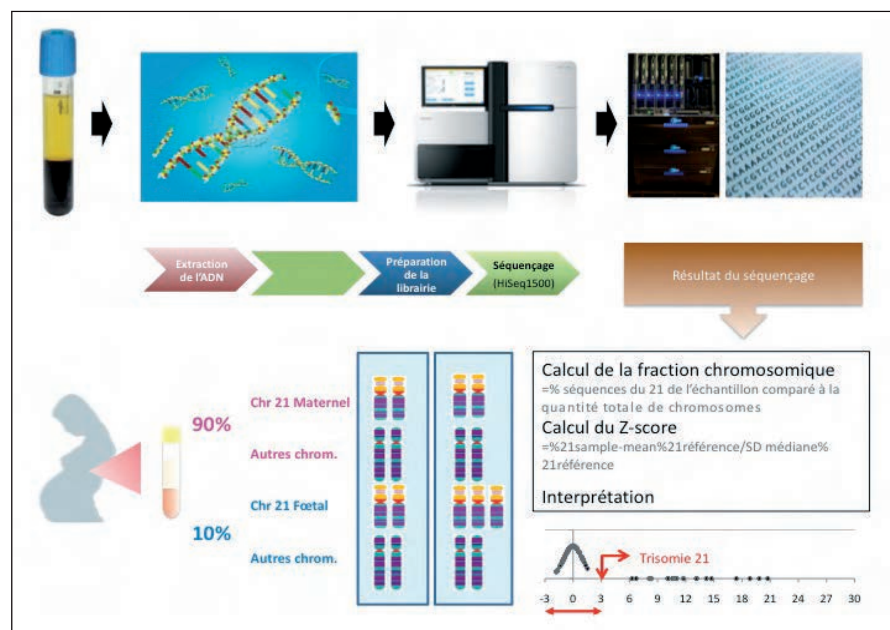


FIGURE 1 Principe du séquençage massif en parallèle. L'ADN libre extrait du sang maternel est séquencé puis comparé à un ADN de femme enceinte dont le fœtus n'a pas d'anomalie chromosomique. Si le z-score est supérieur à 3, le fœtus est considéré comme porteur d'une anomalie sur le chromosome analysé.

À quelles femmes s'adresse ce test et qui le réalise ?

Le passage de la démonstration du concept à la pratique clinique a été si rapide qu'il est possible d'affirmer en 2015 que ce test doit faire partie des outils utiles pour la prise en charge des patientes.

La prévalence de la trisomie 21 dans la population générale française est proche de 1/500, alors qu'elle est de 1/40 environ dans la population considérée « à risque » après le dépistage actuel de la trisomie 21 au premier trimestre. Pour la plupart, les tests génétiques non invasifs n'ont été évalués que dans des populations dites à risque et donc pour lesquelles la prévalence de la trisomie 21 est élevée. C'est pourquoi la plupart des sociétés savantes recommandent l'utilisation de ces tests uniquement pour les femmes considérées à risque après le dépistage combiné conventionnel (sérique et échographique). Cependant, des études récentes tendent à montrer que la valeur prédictive positive en population générale de cette nouvelle génération de tests génétiques non invasifs serait voisine de 50 %, c'est-à-dire 10 fois supérieure à celle du dépistage actuel.[10, 11]

Une récente étude française (étude SEHDA, résultats soumis pour publication) a été réalisée dans une population à risque dans 28 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. Les résultats confirment la fiabilité du test génétique non invasif avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,8 % pour la trisomie 21, mais que ce test ne doit pas être proposé lorsqu'il existe une anomalie à l'échographie. En effet, ces tests ne dépistant que certaines anomalies chromosomiques (ici trisomies 21, 18 et 13), le risque de ne pas diagnostiquer une autre anomalie chromosomique dans cette population est supérieure à 6 %.

Par conséquent, une patiente ayant actuellement un risque supérieur ou égal à 1/250 après le dépistage combiné (et sans anomalie morphologique fœtale, y compris sans hyperclarté nucale) doit se voir proposer soit un test invasif (avec un risque de fausse couche de 1 %), soit le test génétique non invasif (fig. 2).

Rares sont les pays qui ont organisé l'accès à ces nouveaux tests en les développant eux-mêmes (Allemagne, Suisse, Belgique…) ; certains l'ont interdit ou dissuadent les patientes de les utiliser (Italie), et progressivement les pratiques de sous-traitance, plus ou moins anarchiques, se sont mises en place dans la plupart des pays frontaliers à la France, le plus souvent sous la pression commerciale des laboratoires américains ou chinois à travers les patientes mais aussi les professionnels de santé.

En France, la situation est complexe. En effet le test n'est pas remboursé et coûte entre 450 et 850 euros. Les patientes ont le choix entre deux tests français (dont un seul a été validé par une étude en population française) ou l'envoi des échantillons à l'étranger par différents intermédiaires (laboratoires d'analyse français ou directement à l'étranger pour les patientes habitant près des frontières, Allemagne, Belgique, Espagne…).

L'égalité d'accès à cette technologie innovante ne sera pleinement satisfaite que lorsque sa prise en charge financière sera effective. Au-delà du prix, le bénéfice pour les patientes devrait primer. Ces tests, du fait de leurs caractéristiques, permettent d'éviter 95 % des gestes invasifs et donc les pertes fœtales

inhérentes à la pratique de ces examens. Le diagnostic de trisomie 21 est aujourd-hui possible tout comme celui des trisomies 18 et 13. Il sera probablement bientôt possible de détecter en routine d'autres anomalies chromosomiques et certaines pathologies génétiques toujours sur ce même principe de dosage génique. Les patientes devront cependant être bien informées des risques de perte d'information par rapport au caryotype.

Enfin, proposer ce test à des patientes à risque en seconde intention après un dépistage par les marqueurs sériques, dont on sait que la sensibilité n'est pas supérieure à 85 %, reste une stratégie tout à fait discutable et pourrait être considéré comme une perte de chance pour les patientes qui ne sont pas dans un groupe à risque et qui pourtant ont un fœtus porteur de trisomie 21. Cette stratégie devra être rediscutée dès que les performances des tests non invasifs seront évaluées en population générale. Une étude multicentrique interventionnelle coordonnée par notre équipe devrait débuter très prochainement afin de répondre à cette question pour la population française.

L'introduction de ces innovations technologiques a été rapide, et il est actuellement impossible de ne pas évoquer l'utilisation de ce test dans la prise en charge des patientes qui en connaissent maintenant l'existence à travers les médias et souvent avant information par leur praticien. Nous nous trouvons dans une période charnière et délicate où nous devrons répondre à une patiente qui a fait une fausse couche après amniocentèse et qui nous demandera pourquoi nous ne lui avons pas prescrit ce test. L'inégalité d'accès aux soins trouve ici un bel exemple. Il est urgent que la Haute Autorité de santé se prononce sur les modalités d'utilisation de ces tests afin d'en envisager le remboursement par la Sécurité sociale.

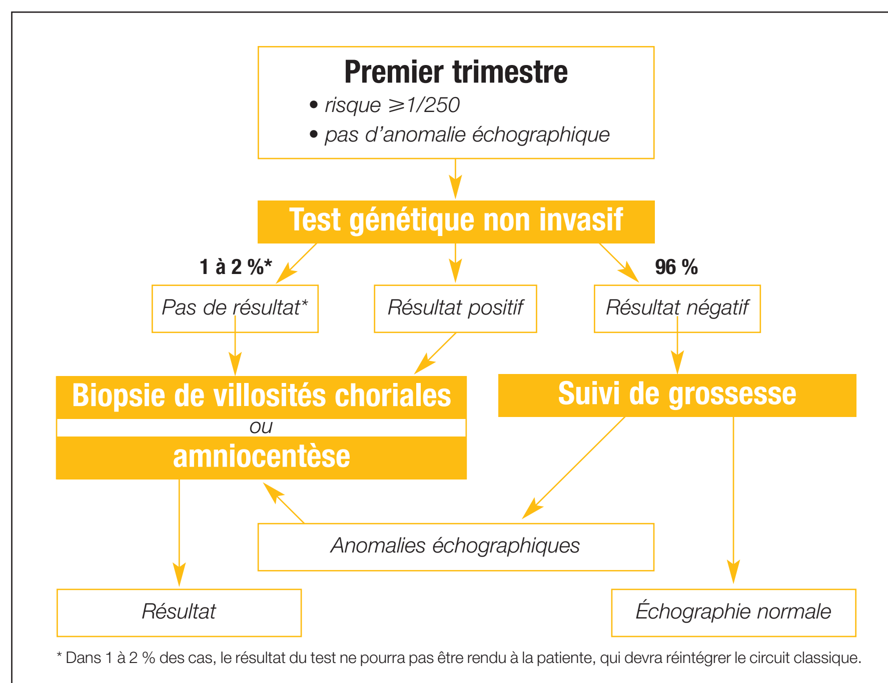


FIGURE 2 Organigramme de la prise en charge d'une femme enceinte à risque après le dépistage actuel de la trisomie 21 par les marqueurs sériques.

A. Benachi déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
J.-M. Costa déclare avoir des liens permanents avec le laboratoire Cerba.

RÉFÉRENCES

1. **Simon-Bouy B, Royère D, Levy P.** Dépistage de la trisomie 21. Mise en place du dépsitage combiné au premier trimestre de la grossesse. Rev prat 2012;62:1340-4.
2. http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/accueil.htm
3. **Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al.** Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485-7.
4. **Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR.** Non invasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. Proc Natl Acad Sci USA 2008;21:16266-71.
5. **Chiu RW, Sun H, Akolekar R, et al.** Maternal plasma DNA analysis with massively paralle sequencing by ligation for non invasive prenatal diagnosis of trisomy 21. Clin Chem 2010;56:459-63.
6. **Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al.** Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. BMJ 2011;342:c7401.
7. **Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM.** Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 2012;14;296-305.
8. **Osborne CM, Hardisty E, Devers P, et al.** Discordant non invasive prenatal testing results in a patient subsequently diagnosed with metastatic disease. Prenat Diagn 2013;33:609-11.
9. **Lau TK, Jiang FM, Stevenson RJ, et al.** Secondary findings from non –invasive prenatal testing for common fetal aneuploidis by whole genome sequencing as a clinical service. Prenat Diagn 2013;33:602-8.
10. **Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G.** Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. Am J Obstet Gynecol 2012;207:374.e1-6.
11. **Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al., CARE Study Group.** DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med 2014;370:799-808.

HÉPATITE AUTO-IMMUNE

L'hépatite auto-immune est une maladie chronique du foie liée à une réaction immunitaire dirigée contre les hépatocytes, caractérisée par une intense activité nécrotico-inflammatoire au niveau de l'espace porte et de la lame bordante. On distingue trois types d'hépatite auto-immune (I, II et III) associés à la présence de certains auto-anticorps.

Armand Garioud, Jean-François Cadranel
Service d'hépato-gastro-entérologie de nutrition et d'alcoologie, centre hospitalier Laennec, groupe hospitalier public du sud de l'Oise, 60109 Creil Cedex, France.
armand.garioud@ch-creil.fr

L'hépatite auto-immune fut décrite pour la première fois en 1950 par Waldenström chez une jeune femme qui présentait un ictère et des perturbations du bilan hépatique associés à une hypergammaglobulinémie majeure et à des manifestations extrahépatiques (arthralgies, aménorrhée).[1]

Épidémiologie

L'hépatite auto-immune a été décrite dans tous les groupes ethniques et sur tous les continents.[2] C'est une maladie relativement rare. En Europe, sa prévalence est de 11,6 à 17 cas pour 100 000,[3] et son incidence d'environ 0,8 à 1,9 cas pour 100 000 par an.[4] Du fait de son caractère souvent infraclinique, sa prévalence réelle est probablement sous-estimée. Il existe une nette prédominance féminine (sex-ratio : 3/1). Les premières manifestations de l'hépatite auto-immune peuvent être observées entre l'âge de 1 an et la 8e décennie[5, 6] mais, comme la plupart des affections auto-immunes, les âges médian et moyen se situent dans la 4e décennie (âge médian de 40 ans chez l'homme, 50 ans chez la femme).[7] Chez l'enfant, l'âge médian se situe entre 10 et 11 ans pour l'hépatite auto-immune de type I et entre 6 et 7 ans pour celle de type II.

Diagnostic

Modes de présentation clinique

Dans 25 % des cas, le mode de révélation est celui d'une hépatite aiguë cytolytique parfois ictérique, inaugurale ou survenant sur un terrain d'hépatite chronique non étiquetée. Dans de rares cas, l'hépatite peut être fulminante ou subfulminante. La majorité des cas est diagnostiquée au stade d'hépatite chronique, avec une évolution naturelle selon deux modes : une évolution fluctuante, souvent pauci-symptomatique sans exacerbation des transaminases, ou une succession d'exacerbations aiguës plus ou moins symptomatiques espacées de quelques mois par des périodes de rémission spontanée. En période d'activité, les symptômes de l'hépatite auto-immune peuvent être une asthénie, des douleurs de l'hypochondre droit, des myalgies et des arthralgies des petites articulations.[8] Au moment du diagnostic, un quart à un tiers des patients sont asymptomatiques.[9, 10] Le diagnostic peut donc être porté lorsque l'hépatite chronique est parvenue au stade de fibrose extensive ou de cirrhose : celle-ci est présente dans 30 % des cas sur la biopsie hépatique faite au moment du diagnostic.[11] Il est donc important de reconnaître ces symptômes discrets, de faire le diagnostic et de traiter l'hépatite auto-immune dès les premiers stades d'évolution : en effet, la moitié des patients non traités ayant une hépatite chronique initialement modérée progresse vers la cirrhose en une quinzaine d'années[12] avec une survie à 10 ans de 67 % contre 98 % chez les malades traités.[13]

Associations cliniques

L'hépatite auto-immune peut être associée à d'autres maladies auto-immunes extrahépatiques ainsi qu'à des maladies de système (tableau 1). Ces manifestations auto-immunes apparaissent plus souvent de manière séquentielle que simultanément dans le temps. L'anamnèse personnelle et familiale du patient doit donc être particulièrement précise. L'association la plus fréquente est avec la thyroïdite de Hashimoto ou le diabète de type 1.

Éléments biologiques

Tests hépatiques

L'élévation de l'activité sérique des transaminases, alanine et/ou aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT) est caractéristique de l'hépatite auto-immune. Les valeurs sont situées entre 1,5 et 30 fois la limite supérieure de la normale mais peuvent parfois la dépasser 50 fois dans les formes aiguës. Un rapport des transaminases ASAT/ALAT supérieur à 1 est évocateur de fibrose extensive ou de cirrhose. L'activité sérique des phosphatases

TABLEAU 1 Associations de l'hépatite auto-immune avec d'autres maladies à composante auto-immune
Atteintes extrahépatiques associées à l'hépatite auto-immune (présence chez 10 à 50 % des patients)
Fréquentes - Thyroïdite de Hashimoto - Rectocolite ulcéro-hémorragique - Maladie coeliaque
Rares ou cas rapportés - Polyarthrite rhumatoïde - Lichen plan - Diabète de type 1 - CREST syndrome - Purpura thrombopénique auto-immun - Anémie hémolytique - Vitiligo - Alopécie

D'après Manns MP, Strassburg CP. Gastroenterology 2001;120:1502-17.

alcalines et de la gamma-glutamyl-transpeptidase est souvent augmentée mais rarement de manière aussi marquée.[14] La bilirubinémie totale est élevée en cas de forte activité de l'hépatite auto-immune mais aussi en cas de cirrhose où elle constitue alors un marqueur d'insuffisance hépatocellulaire associée. Il existe des formes cholestatiques avec une élévation plus marquée des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie qui doivent faire éliminer une autre cause de maladie cholestatique associée (cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive, obstruction biliaire, hépatite médicamenteuse…).[2]

Bilan immunologique

Électrophorèse des protéines sériques

L'hépatite auto-immune est caractérisée par une élévation polyclonale des gammaglobulines et des immunoglobu-lines (Ig) G situées entre 1,2 et 3 fois la valeur supérieure de la normale.[2] Des élévations très importantes avec risque d'hyperviscosité ont été décrites. Le taux des IgA et IgM est normal. Cette élévation est importante lors des périodes d'activité de la maladie et peut ensuite revenir à la normale spontanément. C'est pourquoi 5 à 10 % des hépatites auto-immunes ont un taux normal d'IgG au moment du diagnostic.[11]

Auto-anticorps et classification

La mise en évidence de certains auto-anticorps est un des éléments essentiels du diagnostic. Leur présence, rarement simultanée, a permis d'établir une classification en fonction des auto-anticorps détectés.

- *Hépatite auto-immune de type I*

Elle représente 80 % des cas d'hépatite auto-immune et atteint surtout l'adulte. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps antinucléaires (AAN) élevés dans 40 à 60 % des cas (titre significatif : > 1/80 chez l'adulte, > 1/40 chez l'enfant)[15] et surtout par la présence d'anticorps anti-muscle lisse (AML) de spécificité anti-actine, présents dans 80 % des cas. Les anticorps antinucléaires sont moins spécifiques car présents dans de nombreuses autres affections hépatiques (hépatites virales, stéatohépatite non alcoolique, hépatopathies alcooliques ou médicamenteuses…), le plus souvent à un titre plus faible.

- *Hépatite auto-immune de type II*

Elle constitue la majorité des formes pédiatriques et est caractérisée par la présence d'anticorps anti-microsome hépatique et rénal de type I (anti-LKM1) et anti-cytosol hépatique de type I (anti-LC1). Les anti-LKM1 peuvent être également présents en cas d'hépatite virale C car leur cible antigénique est le cytochrome P450 2 D6 (CYP2D6) qui a une certaine homologie avec des constituants du virus de l'hépatite C. Les anti-LC1 peuvent être présents avec les anti-LKM1 (30 % des cas) ou de manière isolée (10 % des cas).[16]

- *Hépatite auto-immune de type III*

L'individualisation de ce type d'hépatite auto-immune est encore discutée car elle est peu différente du type I. Elle est toutefois caractérisée par la présence d'anticorps anti-antigène soluble du foie/anti-foie et pancréas (anti-SLA/LP) qui ont une haute spécificité. Ils sont détectés à 99 % en cas d'hépatite auto-immune et sont associés à l'allèle HLA DRB1*03. Leur présence permet de reclasser les patients « séronégatifs » pour les autres auto-anticorps. En effet, on considère que 20 à 25 % des patients adultes ayant une hépatite dite cryptogénétique ont une hépatite auto-immune avec des anti-SLA/LP.[17]

Éléments histologiques

L'examen anatomopathologique du foie est nécessaire au diagnostic d'hépatite auto-immune (fig. 1). Il n'existe pas de lésions pathognomoniques, mais certains éléments histologiques sont très évocateurs. L'hépatite auto-immune associe des lésions nécrotico-inflammatoires prédominant au niveau périportal (*piecemeal necrosis* ou nécrose parcellaire) à la présence d'un infiltrat à cellules mononucléées. Cet infiltrat est constitué majoritairement de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes B et de plasmocytes (fig. 1A). Il peut envahir le lobule hépatique et constituer une « hépatite d'interface ». Dans 10 à 20 % des cas, on peut voir des hépatocytes multinucléées, voire des cellules géantes. L'hépatite auto-immune peut aussi se présenter sous la forme d'une infiltration centrolobulaire avec peu ou pas d'infiltrat périportal (fig. 1B). Des signes de régénération et de désorganisation des travées hépatocytaires sous forme de « rosettes » peuvent être observés.[18] Il n'est pas mis en évidence de granulomes ou de dépôts ferriques. Enfin, ont également été décrites des anomalies associées de l'épithélium des canaux biliaires, mais celles-ci sont rares et doivent faire rechercher l'association à une cholangite sclérosante primitive ou à une cirrhose biliaire primitive.

Stratégie diagnostique

Du fait de son hétérogénéité clinico-biologique, le diagnostic d'hépatite auto-immune peut être difficile ou incertain. En 1993, l'*International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) établit un score diagnostique d'hépatite auto-immune qui fut révisé en 1999[19] avant d'être simplifié en 2008. Il intègre la recherche des auto-anticorps, le dosage

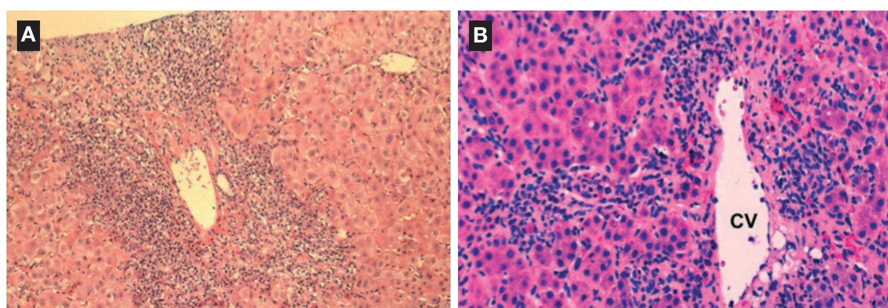


FIGURE 1 **Histologie hépatique dans l'hépatite auto-immune. A.** Hépatite d'interface : infiltrat lymphoplasmocytaire gagnant le lobule hépatique depuis l'espace portal avec présence de cellules géantes. **B.** Nécrose avec infiltrat lymphocytaire à prédominance centrolobulaire.
CV : veine centrolobulaire. D'après Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Hepatology 2010 [26].

TABLEAU 2 **Critères diagnostiques du score simplifié (2008) de l'*International Autoimmune Hepatitis Group***

Critères diagnostiques	Points
Auto-anticorps	
AAN ou AML ou LKM ≥ 1/40	1
AAN ou AML ou LKM ≥ 1/80	2
SLA/LP positifs (> 20 unités)	
IgG	
> limite supérieure de la normale	1
> 1,10 x limite supérieure de la normale	2
*Histologie hépatique**	
compatible avec l'HAI	1
typique d'HAI	2
Absence d'une hépatite virale	
oui	2
non	0

Typique : (1) hépatite d'interface, infiltrat lymphocytaire/lymphoplasmocytaire dans l'espace porte et s'étendant au lobule ; (2) empéripolèse ; (3) formations en rosettes. **Compatible :** hépatite chronique avec une infiltration lymphocytaire sans éléments considérés comme typiques. **Atypique :** signes histologiques en faveur d'un autre diagnostic d'hépatopathie.
D'après Lohse AW, Mieli-Vergani G. J Hepatol 2011 [11]. **AAN :** anticorps antinucléaires ; **AML :** anti-muscle lisse ; **LKM :** microsome de foie et de rein ; **HAI :** hépatite auto-immune ; **IgG :** immunoglobulines de type G ; **SLA/LP :** antigène soluble du foie/anti-foie et pancréas.

des immunoglobulines, les sérologies virales et l'histologie hépatique (tableau 2).[20] Le diagnostic est considéré comme certain quand ce score est supérieur ou égal à 7 et probable quand il est supérieur ou égal à 6. Ce score a une très bonne spécificité pour le diagnostic d'hépatite auto-immune (99,5 %), mais sa sensibilité n'est que de 70 %.[21]

La biopsie hépatique reste recommandée.[22] Elle permet d'apporter des arguments en faveur d'une hépatite auto-immune, de mettre en évidence des formes frontières avec une cholangite sclérosante primitive et/ou une cirrhose biliaire primitive, d'éliminer les diagnostics différentiels et d'évaluer le degré de fibrose hépatique (fig. 2). Les méthodes d'évaluation non invasive de la fibrose (tests biochimiques, algorithme de marqueurs sériques et FibroScan®) n'ont pas été validées dans cette maladie.

Cas particuliers

Hépatites auto-immunes « séronégatives »

Malgré la recherche des auto-anticorps ci-dessus décrits, il existe des cas d'hépatite auto-immune sans anticorps détecté (moins de 10 % des cas). Ces hépatites ont les mêmes caractéristiques (corticosensibilité, présentation clinico-biologique) que l'hépatite auto-immune classique et sont dites séronégatives. Les auto-anticorps dans l'hépatite auto-immune étant mis en évidence par des techniques manuelles d'immunofluorescence indirecte, cela nécessite une grande expérience. En cas d'absence d'auto-anticorps, une nouvelle recherche peut être faite dans un laboratoire spécialisé en y ajoutant la détection d'anticorps antinucléaires cerclés. L'absence d'anticorps peut aussi signifier qu'il existe des auto-anticorps encore non décrits à ce jour.

Formes mixtes ou « *overlap syndromes* » ou syndromes de chevauchement

Il existe des formes associant l'hépatite auto-immune à une ou plusieurs maladies cholestatiques. L'hépatite auto-immune peut précéder, accompagner ou succéder à une cholangite sclérosante primitive et/ou à une cirrhose biliaire primitive. On observe alors des signes en faveur d'une hépatite auto-immune et des signes évoquant une maladie cholestatique : cholestase biologique (augmentation des phosphatases alcalines > 2N), lésions histologiques évocatrices et éventuellement présence des anticorps spécifiques de cirrhose biliaire primitive (anticorps anti-mitochondries de type M2 ≥ 1/40) ou de cholangite sclérosante primitive (anomalies caractéristiques à l'imagerie par résonance magnétique [IRM] des voies biliaires et pANCA atypiques). En cas de maladie cholestatique connue (cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive), les signes faisant suspecter une hépatite auto-immune associée sont : une cytolyse supérieure à 5N, une élévation des IgG supérieure à 2N ou la présence d'auto-anticorps anti-muscle lisse anti-actine, et des lésions nécrotico-inflammatoires périportales.

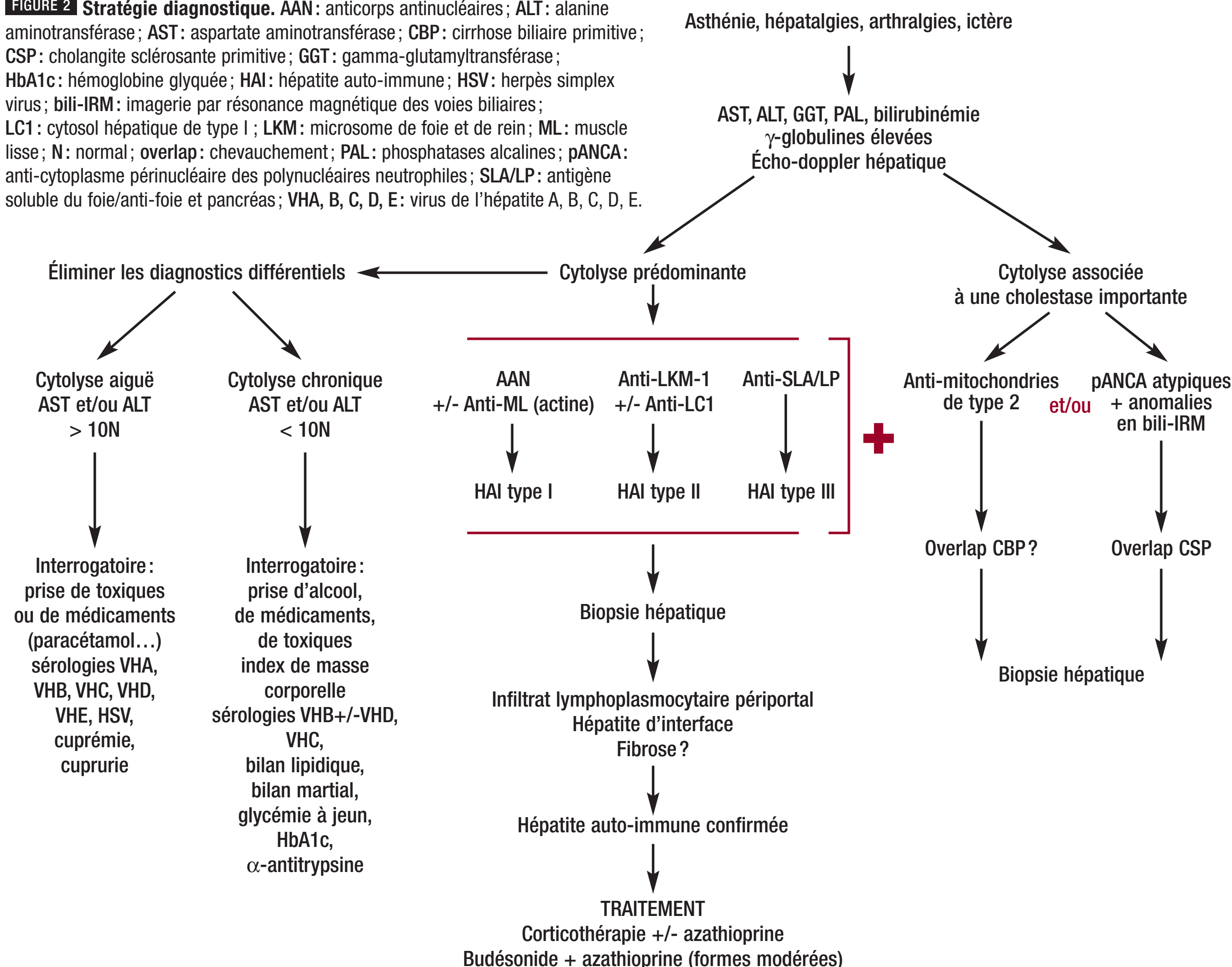


FIGURE 2 **Stratégie diagnostique.** **AAN :** anticorps antinucléaires ; **ALT :** alanine aminotransférase ; **AST :** aspartate aminotransférase ; **CBP :** cirrhose biliaire primitive ; **CSP :** cholangite sclérosante primitive ; **GGT :** gamma-glutamyltransférase ; **HbA1c :** hémoglobine glyquée ; **HAI :** hépatite auto-immune ; **HSV :** herpès simplex virus ; **bili-IRM :** imagerie par résonance magnétique des voies biliaires ; **LC1 :** cytosol hépatique de type I ; **LKM :** microsome de foie et de rein ; **ML :** muscle lisse ; **N :** normal ; **overlap :** chevauchement ; **PAL :** phosphatases alcalines ; **pANCA :** anti-cytoplasme périnucléaire des polynucléaires neutrophiles ; **SLA/LP :** antigène soluble du foie/anti-foie et pancréas ; **VHA, B, C, D, E :** virus de l'hépatite A, B, C, D, E.

Diagnostics différentiels

En cas de présentation aiguë, il est important d'éliminer principalement les autres hépatopathies s'accompagnant d'une cytolyse aiguë supérieure à 10N, à savoir les hépatites aiguës virales A, B, C, D ou E, une infection par le virus *Herpes simplex*, une hépatite médicamenteuse ou une maladie de Wilson. Si le mode de présentation est celui d'une hépatite chronique, il faut éliminer les affections chroniques qui peuvent s'accompagner d'auto-anticorps. Il s'agit en premier lieu d'éliminer une hépatite chronique virale C, une stéatohépatite non alcoolique ou un éthylisme chronique (fig. 2). Devant une forme très cholestatique « séronégative », une IRM des voies biliaires doit être faite à la recherche d'arguments morphologiques en faveur d'une cholangite sclérosante primitive.

Physiopathologie

L'étiologie de l'hépatite auto-immune est inconnue. Toutefois, il existe une prédisposition génétique liée à certains haplotypes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité de type II. L'haplotype DRB1 est fortement associé à l'hépatite auto-immune à travers le monde (DRB1*0301 et DRB1*0401 retrouvés chez plus de la moitié des patients caucasiens, DRB1*0405 au Japon). Cela suggère que la présentation antigénique aux lymphocytes T CD4+ par la protéine DRβ du complexe majeur d'histocompatibilité de type II codée par ces différents allèles entraîne une susceptibilité à développer une hépatite auto-immune de type I par une affinité particulière de la zone de liaison antigénique à certains auto-antigènes.[17]

Le foie présente une immunotolérance importante grâce à des cytokines immunorégulatrices (interleukine 10 et *Transforming Growth Factor bêta*), ce qui explique en partie la relative rareté des

maladies auto-immunes du foie et la fluctuation spontanée de leur activité.[23] L'hépatite auto-immune pourrait procéder d'une rupture de cette tolérance. Un des mécanismes évoqué serait un possible mimétisme moléculaire d'auto-antigènes avec des agents viraux. En effet, il a été observé chez des patients ayant une hépatite auto-immune des auto-anticorps présentant des réactions croisées avec des antigènes hépatocytaires mais aussi avec le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr ou les virus des hépatites A ou C.[24] Ce mécanisme a été également décrit avec des médicaments (minocycline, nitrofurantoïne, atorvastatine) pouvant induire une authentique hépatite auto-immune chez des patients ayant une susceptibilité génétique.[25]

Traitement

L'une des caractéristiques de l'hépatite auto-immune est sa bonne corticosensibilité. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation d'un ou plusieurs immunosuppresseurs. Les buts du traitement sont l'amélioration de la qualité de vie et de la survie ainsi que la normalisation des anomalies biochimiques. Cela passe par la réduction de l'inflammation au sein du parenchyme hépatique qui permet d'améliorer le pronostic par la prévention, voire la réduction de la fibrose hépatique. Seule la prise en charge chez l'adulte sera traitée ici.

Indications

Elles ont fait l'objet de recommandations établies par l'*American Association for the Study of Liver Diseases* en 2010.[26] Les indications absolues à un traitement sont un taux d'ASAT supérieur ou égal à 10N ou à 5N si le taux de gammaglobulines est supérieur ou égal à 2N et la présence d'une nécrose en pont à l'histologie. Les indications relatives sont : un taux d'ASAT inférieur à 5N et/ou de gammaglobulines inférieur à 2N et la présence d'une hépatite d'interface. La présence de symptômes cliniques constitue également une indication thérapeutique mais celle-ci est à apprécier en fonction de leur importance. En revanche, un traitement n'est pas indiqué quand les transaminases et les gammaglobulines sont normales ou subnormales, sans symptômes, avec sur la biopsie une inflammation portale minime. Dans ces cas, une surveillance biochimique très régulière est nécessaire.

Traitement initial (de la poussée)

Le but est d'obtenir une rémission de la maladie. La rémission est définie par l'absence de symptômes, une bilirubinémie, des gammaglobulines et des transami-nases normales ainsi qu'une histologie hépatique normale ou subnormale limitée à une inflammation minime sans hépatite d'interface.[27]

Schémas de traitement classiques

Selon l'AASLD, deux schémas de traitement d'efficacité équivalente sont proposés (tableau 3a) :
– une corticothérapie type prednisone ou prednisolone seule (60 mg/j) ;
– ou l'association d'une plus faible dose de predniso(lo)ne (30 mg/j) avec l'azathioprine (1-2 mg/kg de poids/j).

La bithérapie est souvent préférée à la corticothérapie seule, car son efficacité est identique et les effets secondaires de la corticothérapie moins fréquents (10 *vs* 44 %) et moins sévères.[26, 28] En revanche, la corticothérapie seule est préconisée lorsque l'utilisation de l'azathioprine n'est pas recommandée, notamment en cas de déficit complet en thiopurine méthyltransférase (TPMT). En effet, une activité basse de la TPMT qui concerne 0,5 à 0,6 % de la population augmente le risque hématologique de l'azathioprine. Cependant, son dosage n'est pas recommandé en pratique courante, sauf chez les patients ayant une cytopénie avant ou pendant le traitement.[26]

La dose de predniso(lo)ne est diminuée par paliers successifs. Une dose inférieure ou égale à 20 mg/j permet habituellement de maintenir la rémission. Celle-ci peut être diminuée de 5 mg/j par semaine jusqu'à 10 mg, puis de 2,5 mg/j par semaine jusqu'à la dose de 5 mg/j maintenue jusqu'à la résolution de la poussée.

Avec ce traitement, 80 % des patients ont une amélioration biochimique (ASAT, bilirubinémie, gammaglobulines) en deux semaines. La rémission est obtenue dans 65 % des cas à 18 mois et dans 80 % à 3 ans. L'amélioration histologique est retardée de 6 à 12 mois, ce qui implique de poursuivre le traitement au moins pendant cette durée après l'obtention de la rémission biochimique.[27]

Budésonide

Ce corticoïde de seconde génération a l'avantage d'avoir un taux nettement moindre d'effets indésirables. Pris par voie orale, il est métabolisé à 90 % lors du premier passage hépatique. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez le cirrhotique en présence de shunts porto-caves. Une étude contrôlée randomisée multicentrique menée chez des patients non cirrhotiques atteints d'hépatite auto-immune a montré son intérêt (tableau 3b).[28] Comparé à la bithérapie prednisone-azathioprine, le budésonide (9 mg/j) associé à l'azathioprine (1-2 mg/kg/j) permettait une amélioration significativement plus rapide des transaminases pendant les 6 premiers mois avec une proportion de patients en rémission significativement plus importante à 6 mois. Le budésonide peut donc être raisonnablement proposé en première intention en l'absence de cirrhose et en seconde intention s'il existe une intolérance et/ou une dépendance à une corticothérapie classique chez un patient non cirrhotique.[29]

Autres immunosuppresseurs

Les données concernant l'utilisation d'autres immunosuppresseurs reposent sur de petites séries ou des cas cliniques isolés. Leur usage doit donc être réservé en 2e voire en 3e intention.[30] Il s'agit principalement de la ciclosporine à la dose de 3 à 6 mg/kg/j dont la prise nécessite un suivi particulier (ciclosporinémies aux alentours de 200-250 mg/mL, surveillance de la pression artérielle et de la

fonction rénale), du tacrolimus à la dose de 3 mg/j pour viser des dosages entre 0,6 à 1,0 ng/mL, du cyclophosphamide à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j et du mycophénolate mofétil dont l'utilisation simple à la dose de 2 g/j peut remplacer l'azathioprine en cas d'intolérance.[31]

Traitement d'entretien et modalités d'arrêt

L'épargne cortisonique est un objectif important du traitement. La décroissance cortisonique est effectuée par paliers successifs avec une surveillance biochimique régulière. Dans le même temps, on peut recommander d'augmenter la dose quotidienne d'azathioprine à 2 mg/kg. La durée de ces paliers n'est pas clairement établie. Toutefois, en cas de réaugmentation de l'activité des transaminases supérieure à 2N, la décroissance est arrêtée et, si cette augmentation persiste, la dose du palier précédent est reprise. La durée totale de la corticothérapie est généralement de moins d'un an.

La possibilité d'arrêter tous les traitements doit être appréciée au vu du risque important de rechute. Celui-ci est lié à la durée et à la qualité biochimique et histologique de la rémission sous traitement : une rémission prolongée est observée dans respectivement 67 %, 17 % et 10 % des cas après 4 ans, 2 ± 4 ans et 1 ± 2 ans de traitement ;[32] le taux de rechute est plus élevé s'il persiste une activité histologique même à transaminases normales, 20 % à 6 mois si la biopsie est normale, 50 % en cas d'hépatite portale et 100 % en cas d'hépatite d'interface ou de constitution d'une cirrhose sous traitement.[33] Ainsi, l'arrêt ne peut être classiquement envisagé qu'après au moins 2 à 4 ans de rémission biochimique sans corticodépendance et après une biopsie hépatique de contrôle objectivant l'absence d'activité histologique ou de progression de la fibrose. L'azathioprine est alors diminuée par paliers de 25 mg/j tous les mois avec une surveillance mensuelle du taux d'ALAT et des gammaglobulines.[34] En cas de rechute (réascension des ALAT > 3N et/ou des gammaglobulines > 20 g/L), le traitement doit être réintroduit selon le même schéma que le traitement initial. Dans le cas d'une ou deux rechutes successives, un traitement à vie doit être proposé.[26]

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique[26] est le traitement de choix en cas d'hépatite auto-immune aiguë fulminante ou de cirrhose décompensée avec un MELD score (*Model For End-Stage Liver Disease*) supérieur ou égal à 15 sans amélioration sous traitement médical. La transplantation a de bons résultats, avec une survie à 5 ans et 10 ans d'environ 75 %.

La récidive d'une hépatite auto-immune après transplantation hépatique survient dans environ 30 % des cas après une durée médiane de 4,6 ans. Habituellement, la réintroduction d'un corticoïde associée à l'optimisation du traitement immunosuppresseur permet de la contrôler sans modifier le pronostic par rapport aux patients transplantés n'ayant pas récidivé.

TABLEAU 3 **Schémas de traitements initiaux**

A. Corticothérapie seule ou bithérapie corticostéroïde-azathioprine

	Monothérapie	Combinaison	
	Predinoso(lo)ne mg/j	Predniso(lo)ne mg/j	Azathioprine mg/kg/j
Semaine 1	60	30	1-2
Semaine 2	40	20	1-2
Semaine 3	30	15	1-2
Semaine 4	30	15	1-2
Dose jusqu'à résolution	20	10	1-2
Raisons de la préférence	Cytopénie Déficit en TMPT Grossesse ou désir de grossesse Néoplasie active Traitement court (< 6 mois)	Post-ménopause Ostéoporose Diabète Obésité Acné Labilité émotionnelle Hypertension	

D'après Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Hepatology 2010 [26].

B. Bithérapie budésonide-azathioprine

1re période		2e période	
1er mois S1 S2 S3 S4	2e mois S5 S6 S7 S8	Mois 3-6	Mois 7-12
3 mg x 3/j	**Budésonide** ← 3 mg x 3/j puis 3 mg x 2/j à partir de la rémission biochimique →		
Azathioprine ← 1 à 2 mg/kg/j selon l'investigateur →			

D'après Manns MP, et al. Gastroenterology 2010 [28].
TMPP : thiopurine méthyltransférase.

Conclusion

L'hépatite auto-immune est une maladie relativement rare dont la cause reste imprécise. Son diagnostic et son type reposent sur un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques. Les scores diagnostiques constituent seulement une aide après avoir éliminé les différents diagnostics différentiels. Le traitement de choix de l'hépatite auto-immune est l'association corticoïde-azathioprine. Ce traitement permet d'envisager une épargne cortisonique en maintenant un immunosuppresseur en traitement de fond. Son arrêt définitif ne doit être envisagé que sous certaines conditions, notamment après la réalisation d'une biopsie hépatique de contrôle. La transplantation hépatique est le traitement de choix des formes aiguës fulminantes et des formes chroniques parvenues au stade de cirrhose avancée. •

A. Garioud déclare avoir été pris en charge par BMS et Giléad à l'occasion de congrès.
J.-F. Cadranel déclare des interventions ponctuelles pour BMS, MSD, Roche, Gilead et Aptalis ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par ces mêmes entreprises.

RÉSUMÉ Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une maladie chronique du foie avec une activité nécrotico-inflammatoire au niveau de l'espace porte et de la lame bordante liée à une réponse immunologique dirigée contre les hépatocytes. Elle est relativement rare et de cause(s) inconnue(s). Il en existe trois types (I, II et III) associés à la présence de certains auto-anticorps. Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques. Le traitement de choix de l'hépatite auto-immune repose sur l'association predniso(lo)ne-azathioprine (ou budésonide-aziathioprine en l'absence de cirrhose). Les corticoïdes sont progressivement diminués avec le maintien d'un immunosuppresseur en traitement de fond. L'arrêt définitif du traitement ne peut être envisagé que lorsque les transaminases et les gammaglobulines sont normales et qu'un contrôle par biopsie hépatique montre des lésions absentes ou minimes.

SUMMARY Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease characterized by a necroinflammatory activity of the portal tract resulting from an immune response against hepatocytes. It is relatively rare and its cause is unknown. There are three types (I, II and III) associated with the presence of some autoantibodies which are not always specific. The diagnosis is based on clinical, biochemical, immunological and histological features. The preferred treatment is a combination regimen of predniso(lo)ne and azathioprine (budezonide and aziathioprine in when cirrhosis is absent). The corticosteroid must be slowly tapered down keeping the immunosuppressive agent as maintenance therapy. Drug withdrawal should only be considered whether serum transaminases and γ-globulins level are normal and after a normal or near normal liver biopsy.

RÉFÉRENCES

1. **Leber Waldenström J.** Blutproteine und Nahrungseiweib. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;15:113e9.
2. **Krawitt EL.** Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.
3. **Invernizzi P.** Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. J Autoimmun 2010;34:J300-6.
4. **Boberg KM.** Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:635-47.
5. **Mieli-Vergani G, Vergani D.** Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol 2008;14:3360-7.
6. **Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA.** Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol 2006;45:575-83.
7. **Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA.** Impact of gender on the long-term outcome and sur- vival of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol 2008;48:140-7.
8. **Czaja AJ.** Current concepts in autoimmune hepatitis. Ann Hepatol 2005;4:6-24.
9. **Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al.** Prognosis of symptomatic versus asymptomatic auto-immune hepatitis: a study of 68 patients. J Clin Gastroenterol 2002;35:75-81.
10. **Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al.** Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005;42:53-62.
11. **Lohse AW, Mieli-Vergani G.** Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011;55:171-82 .
12. **De Groote J, Fevery J, Lepoutre L.** Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. Gut 1978;19:510-3.
13. **Czaja AJ.** Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int 2009;29:816-23.
14. **Stephen Kriese Michael A Heneghan.** Autoimmune hepatitis. Medicine 2011;39:580-4.
15. **Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP.** Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000;32:181-97.
16. **Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC.** Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. Hepatology 1988;8:1662-6.
17. **Czaja AJ, Manns M.** Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of auto-immune hepatitis. Gastroenterology 2010;139:58-72.
18. **Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ.** Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-20.
19. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.
20. **Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:169-76.
21. **Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al.** Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. Hepatology 2008;48:863e70.
22. **Lohse AW, Wiegard C.** Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:665-71.
23. **Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G.** Immune-mediated liver injury. J Hepatol 2010;52:136-44.
24. **Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, et al.** Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. J Immunol 2003;170:1481e9.
25. **Czaja AJ.** Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Dig Dis Sci 2011;56:958-76.
26. **Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al.** Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51:2193-213.
27. **Czaja AJ, Freese DK.** Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. Hepatology 2002;36:479-97.
28. **Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al.** Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010;139:1198-206.
29. **Gleeson D, Heneghan MA.** British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60:1611-29.
30. **Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA.** Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:771-87.
31. **Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al.** Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? Am J Gastroenterol 2008;103:3063-70.
32. **Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW.** Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. J Hepatol 2001;34:354e5.
33. **Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF.** Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBs Ag negative chronic active hepatitis. Hepatology 1984;4:622-7.
34. **Heneghan MA, McFarlane IG.** Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. Hepatology 2002;35:7-13.

MONOGRAPHIE

Maladie veineuse thromboembolique

Une conduite diagnostique simplifiée et des avancées thérapeutiques

Guy Meyer





Pourquoi une nouvelle monographie consacrée à la maladie thromboembolique veineuse ? Plusieurs raisons ont guidé ce choix. Il s'agit d'une pathologie fréquente et grave, dont l'incidence tend à croître, et qui a vu récemment son diagnostic et sa thérapeutique notablement modifiés. Parallèlement, des formes moins bien connues de la pathologie ont été explorées, c'est le cas notamment des thromboses veineuses superficielles et des complications thromboemboliques de la grossesse qui feront l'objet d'articles dans cette monographie.

Une pathologie qui reste fréquente, sévère et dont l'incidence augmente.

Les données épidémiologiques les plus récentes font état d'une incidence annuelle de 180 pour 100 000 habitants dans notre pays. La répartition entre les deux manifestations principales de la maladie, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde, est d'environ un tiers pour la première et deux tiers pour la seconde. Confrontés à d'autres données européennes, ces chiffres se traduisent par environ 760 000 cas dont 465 000 thromboses veineuses et 295 000 embolies pulmonaires dans six pays de l'Union européenne incluant la France, l'Espagne, le Royaume-Uni, la Suède, l'Italie et l'Allemagne. Selon les mêmes sources, la maladie veineuse thromboembolique serait

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ;
université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

responsable de 360 000 décès dans ces six pays en incluant les décès survenant après que la maladie veineuse thromboembolique a été diagnostiquée et ceux qui surviennent sous forme de mort subite liée à une embolie pulmonaire non diagnostiquée du vivant du malade.

La maladie veineuse thromboembolique est une pathologie de la deuxième moitié de la vie, sa prévalence augmentant nettement après 65 ans, elle survient souvent chez des personnes atteintes d'autres pathologies, cancer, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, par exemple. Il est alors parfois difficile d'attribuer un éventuel décès à la thromboembolie ou à la pathologie associée. La mortalité des malades atteints d'embolie pulmonaire reste de l'ordre de 10 % dans les 15 jours qui suivent le diagnostic, la majorité des décès étant liée aux pathologies associées à l'embolie pulmonaire. La mortalité est liée au terrain, à l'âge, au sexe, au cancer ou à l'insuffisance cardio-respiratoire, mais également au retentissement hémodynamique lié à l'embolie.

Malgré une meilleure connaissance des facteurs de risque et un emploi relativement large de la prévention, l'incidence de la maladie veineuse thromboembolique tend à croître pour différentes raisons. Si l'âge représente un facteur de risque indépendant de la maladie, l'augmentation de l'espérance de vie contribue vraisemblablement à augmenter son incidence. L'amélioration des techniques diagnostiques permet également le diagnostic de formes ignorées ou sous-estimées jusqu'ici comme les embolies pulmonaires sous-segmentaires. L'augmentation de l'incidence de certaines pathologies causales comme les cancers et l'allongement de la survie des patients atteints de ces pathologies rend également compte de la plus grande incidence de la maladie veineuse thrombo-embolique ces dernières années. Enfin, l'absence de facteur déclenchant dans près de 50 % des cas souligne les limites de la prévention.

Des scores diagnostiques simplifiés

Si le diagnostic de l'embolie pulmonaire n'a pas subi de transformation profonde ces dernières années, des progrès sensibles ont été réalisés, notamment les scores d'évaluation de la probabilité clinique, première étape indispensable à l'établissement d'un diagnostic de qualité, ont été simplifiés. Surtout, l'ajustement du seuil de D-dimères au-delà de 50 ans a permis une amélioration des performances de ce test et a notamment transformé son utilité chez les personnes âgées de plus de 75 ans. L'angiotomodensitométrie spiralée des artères pulmonaires a rapidement trouvé une place prépondérante dans l'algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire, notamment en raison de sa grande disponibilité et de ses excellentes performances diagnostiques ; la tomoscintigraphie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire n'ont pas encore tenu leurs promesses mais trouveront peut-être leur place dans les prochaines années.

Nouveaux médicaments et raccourcissement de la durée d'hospitalisation

L'avènement des inhibiteurs directs oraux du facteur Xa et du facteur IIa constitue l'avancée thérapeutique la plus sensible de ces dernières années. L'analyse des six études qui ont comparé les quatre nouvelles molécules au traitement conventionnel ne montre pas une plus grande efficacité mais une réduction significative des hémorragies graves et des hémorragies intracrâniennes. Associés à une utilisation plus simple, ces résultats font de ces médicaments une alternative attractive à la classique association héparine et antagoniste de la vitamine K. Le débat ne doit plus être celui de l'efficacité, semblable au traitement conventionnel, ni à la sécurité d'emploi, supérieure à celle de ce dernier au moins dans les populations relativement sélectionnées qui ont fait l'objet des études, mais au budget que la société peut consacrer à ces thérapeutiques. L'autre avancée thérapeutique, plus discrète mais tout aussi importante, est le raccourcissement de

la durée d'hospitalisation pour embolie pulmonaire, voire sa prise en charge ambulatoire à condition qu'elle se fasse dans un parcours de soins organisé et sécurisé.
Certains aspects particuliers de la maladie veineuse thromboembolique ont également fait l'objet d'avancées récentes. La place de la fibrinolyse et de l'interruption cave dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire ont fait l'objet de grandes études académiques. Les modalités du traitement des thromboses veineuses superficielles ont également été précisées. Le diagnostic, la prévention et le traitement de la maladie veineuse thromboembolique durant la grossesse ont également été étudiées au travers de plusieurs cohortes épidémiologiques, de séries rétrospectives mais également grâce à des essais d'intervention. Enfin, la durée optimale du traitement, qui reste encore difficile à définir précisément, a fait l'objet d'avancées qui devraient prochainement faciliter la prise en charge de cette pathologie.
Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer fait également l'objet d'un des articles de cette monographie. Si le traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire est maintenant la référence dans de telles circonstances, les aspects épidémiologiques ont fait l'objet de travaux récents dont la traduction en termes de prévention n'a pas encore abouti.
Les équipes de recherche françaises ont largement contribué à nombre de ces progrès, notamment dans le cadre d'un réseau de recherche clinique sur la maladie veineuse thromboembolique, le GIRC Thrombose, qui rassemble plus de 30 centres investigateurs participant aux essais industriels mais qui sont également à l'origine d'essais ou d'études académiques qui ont abouti à des changements dans le soin quotidien des malades atteints de maladie veineuse thromboembolique. •

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr









Diagnostic positif de la maladie veineuse thromboembolique

Marc Righini*
Grégoire Le Gal**

Le diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique s'est grandement simplifié. Des stratégies diagnostiques fondées sur des examens non invasifs ont été développées et validées qui permettent d'éviter le recours aux examens de référence historiques que sont la phlébographie pour la thrombose veineuse profonde et l'angiographie pulmonaire pour l'embolie pulmonaire.

Ce qui est nouveau

L'avènement des « téléphones intelligents » a permis de simplifier l'utilisation de la probabilité clinique en mettant le calcul des scores à portée de main du médecin.

Une étude pragmatique avec suivi a démontré la sécurité diagnostique de l'utilisation d'un seuil de D-dimères ajusté à l'âge (seuil ajusté = âge du patient multiplié par 10 après 50 ans) pour l'exclusion de l'embolie pulmonaire (par exemple, seuil à 740 ng/mL pour un patient de 74 ans).

L'utilisation de tomodensitomètres de plus en plus perfectionnés conduit à diagnostiquer de plus en plus d'embolies pulmonaires distales (branches de division sous-segmentaires), dont la relevance clinique est débattue.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire : quand y penser ?

Les symptômes évocateurs de thrombose veineuse profonde sont liés à la gêne du retour veineux par la thrombose, et à l'inflammation qui en résulte. Les symptômes et signes cliniques les plus classiquement rapportés sont une douleur du mollet, un œdème, une rougeur, une chaleur, une cyanose plantaire déclive, une circulation collatérale, une douleur à la palpation des trajets veineux. Ces signes cliniques sont souvent d'apparition rapide et unilatérale. Ils peuvent être tous présents, mais ils sont plus souvent isolés. La difficulté réside dans le grand nombre de diagnostics différentiels (dermo-hypodermite, pathologie musculo-tendineuse, kyste de Baker), et du caractère peu sensible et spécifique de chacun de ces symptômes et signes d'examen pris isolément.

De même, les symptômes et signes d'examen de l'embolie pulmonaire sont communs à de nombreuses pathologies cardio-pulmonaires : la dyspnée, la douleur thoracique et la syncope sont les principaux signes d'appel. La douleur thoracique est typiquement d'allure pleurale, augmentée à la toux et à l'inspiration profonde. Elle peut être reproduite à la palpation, et la présence de ce signe ne doit pas faire exclure l'embolie pulmonaire. À l'examen clinique, la tachycardie est la plus constante mais n'est pas toujours présente. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est le plus souvent normale. L'hémoptysie et les signes cliniques de thrombose veineuse profonde sont plus spécifiques, surtout chez le sujet jeune.

Les arguments de terrain sont également à prendre en compte. La survenue de symptômes doit faire évoquer le diagnostic dans les situations suivantes : chirurgie, traumatisme ou hospitalisation

* Division d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse.
** Département de médecine interne et de pneumologie et CIC Inserm 1412, université de Brest, Brest, France ; institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa, université d'Ottawa, Ottawa, Canada.
gregoire.legal@chu-brest.fr
marc.righini@hcuge.ch

récents, cancer actif, antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique veineuse, prise d'un traitement hormonal, grossesse et post-partum, long voyage. Toutefois, dans la moitié des cas, aucun de ces facteurs de risque n'est retrouvé.
La question principale pour le clinicien est alors de savoir chez quels patients entreprendre une stratégie diagnostique. La définition retenue dans la plupart des études est la présence d'une *« dyspnée et/ou d'une douleur thoracique brutale ou d'aggravation récente en l'absence de diagnostic alternatif évident »*.[1] La peur de manquer un diagnostic d'embolie pulmonaire a conduit à abaisser le seuil de suspicion de la maladie et explique probablement une diminution de la proportion d'embolies pulmonaires confirmées parmi les patients suspects.

Stratégies diagnostiques

Probabilité clinique

Une fois le diagnostic évoqué, la première étape est l'évaluation de la probabilité clinique. En effet, il n'existe pas de test diagnostique à la fois simple, non invasif, parfaitement sensible et spécifique. Par conséquent, il est nécessaire d'interpréter les tests diagnostiques à la lumière de la probabilité clinique pour obtenir un diagnostic de certitude.
Cette évaluation de la probabilité clinique peut être faite de manière empirique ou à l'aide de scores. Même si elle est moins reproductible, l'évaluation empirique par les médecins experts s'avère aussi fiable que les scores. L'avantage des scores de prédiction est de fournir une évaluation standardisée, fiable et reproductible même pour des médecins moins expérimentés. Les scores sont construits par analyse multivariée de grandes bases de données. Ils contiennent les facteurs de risque et les signes cliniques les plus fortement et indépendamment associés à la maladie. Le nombre de points attribué à chaque variable est dépendant de la force de l'association avec le diagnostic dans le modèle multivarié. Le nombre total de points permet de classer les patients en deux ou trois groupes de probabilité clinique, avec une prévalence croissante de la maladie. Les scores de probabilités cliniques fréquemment utilisés figurent dans le tableau p. 178. Une question fréquemment posée concerne le choix du score. Les scores s'avèrent équivalents en termes de performances.[2] En revanche, il faut insister sur l'importance d'implémenter l'utilisation des scores en pratique. Une étude menée dans plusieurs centres d'urgence en France a montré que la non-utilisation d'un score était associée à un nombre plus important de diagnostics inappropriés et de récidives thromboemboliques dans le suivi à 3 mois.[3] Une limite souvent avancée à l'utilisation des scores est la difficulté de mémoriser les variables et le nombre de points correspondant. Ainsi, des versions simplifiées attribuant un point à chaque item ont été proposées et validées. Plus récemment, la disponibilité accrue des téléphones intelligents et des applications médicales permet une utilisation très simple de ces scores et de guider le clinicien dans la prise en charge. Une étude randomisée récente a montré une amélioration significative de la qualité de la démarche diagnostique quand de tels outils sont utilisés.[4]

Dosage des D-dimères

Les D-dimères sont un produit de dégradation de la fibrine, très sensible à la présence d'un thrombus. Ainsi, ils sont quasiment toujours élevés chez les patients avec une maladie thromboembolique aiguë. Bien que la sensibilité des D-dimères ELISA ou turbidimétriques soit supérieure à 95 %, leur utilisation est restreinte aux patients ayant une probabilité clinique non forte, ce qui permet d'assurer une très forte valeur prédictive négative (théorème de Bayes). Un test négatif, c'est-à-dire inférieur au seuil usuel de 500 ng/mL chez un patient ayant une probabilité clinique non forte, permet l'exclusion d'une maladie thromboembolique aiguë, ce qui a été validé dans de multiples études prospectives.[5]
Bien que le taux de D-dimères soit proportionnel à la taille du caillot, et qu'il soit donc possible d'avoir un taux de D-dimères négatif en présence d'une thrombose distale ou d'une embolie sous-segmentaire isolée, cela ne diminue en rien l'intérêt du test. En effet, les patients suspects de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avec des D-dimères négatifs ont un taux d'événement thromboembolique à 3 mois de moins de 0,5 %.
Le couple probabilité clinique et D-dimères permet habituellement d'écarter le diagnostic de façon entièrement non invasive chez 30 à 40 % des patients vus en ambulatoire pour une suspicion de thromboembolie. Les patients ayant une probabilité clinique forte ou des D-dimères positifs nécessitent la réalisation d'une imagerie.

Imagerie de la thrombose veineuse profonde

L'écho-Doppler avec compression veineuse s'est imposée comme examen de premier choix pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Le principal critère diagnostique est l'incompressibilité de la veine lors du test de compression réalisé avec la sonde d'échographie. Il est parfois possible de visualiser directement l'échogénicité liée à la présence du thrombus. L'absence de flux en Doppler est souvent utilisée comme aide diagnostique pour détecter une thrombose iliaque suspendue et est également utilisée pour corroborer un test de compression positif au niveau des veines distales.
Deux approches existent dans le monde : certains centres réalisent une échographie de l'ensemble du réseau veineux profond proximal et distal ; d'autres limitent l'exploration au réseau profond proximal, éventuellement répété quelques jours plus tard, pour exclure l'extension d'une éventuelle thrombose distale non diagnostiquée au cours du premier examen. Les deux approches

TABLEAU

Scores de Wells et de Genève pour l'évaluation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire

Score de Genève révisé		Simplifié	Score de Wells		Simplifié
Variable	**Points**	**Points**	**Variable**	**Points**	**Points**
Âge > 65 ans	1	1	Signes et symptômes d'une TVP	3	1
Antécédent de TVP ou EP	3	1	Diagnostic alternatif moins probable qu'une EP	3	1
Chirurgie ou fractures des membres inférieurs dans le mois précédent	2	1	FC >100 batt/min	1,5	1
Cancer actif	2	1	Immobilisation ou chirurgie dans le mois précédent	1,5	1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3	1	Antécédent de TVP ou EP	1,5	1
Hémoptysie	2	1	Hémoptysie	1	1
FC 75 à 94 batt/min	3	1	Néoplasie	1	1
FC > 94 batt/min	5	1			
Douleur à la palpation d'un membre inférieur suspect de TVP avec œdème unilatéral	4	1			
Probabilité clinique *Faible : 0 à 3 points* *Intermédiaire : 4 à 10 points* *Forte : ≥ 11 points*		***Probabilité clinique*** *Faible : 0 à 1 point* *Intermédiaire : 2 à 4 points* *Forte : ≥ 5 points*	***Probabilité clinique*** *En trois classes :* *Faible : < 2 points* *Intermédiaire : 2 à 6 points* *Forte : > 6 points* *En deux classes :* *Unlikely : ≤ 4 points* *Likely : > 4 points*		***Probabilité clinique*** *En deux classes :* *Unlikely : ≤ 1 point* *Likely : > 1 point*

EP : embolie pulmonaire ; **FC :** fréquence cardiaque ; **TVP :** thrombose veineuse profonde.

ont été comparées dans des essais randomisés et ont montré une sécurité d'exclusion diagnostique comparable, avec néanmoins une plus grande proportion de thrombose veineuse profonde diagnostiquée quand un écho-Doppler complet était utilisé.[6, 7] En France, l'examen habituellement pratiqué par les médecins vasculaires est un écho-Doppler complet unique des veines proximales et distales. Dans de très rares situations avec une très forte suspicion clinique et lorsque le confluent ilio-cave n'a pas pu être correctement dégagé en échographie, une tomodensitométrie (TDM) avec des temps veineux tardifs peut compléter la démarche diagnostique.

Imagerie de l'embolie pulmonaire

L'angio-tomodensitométrie (angio-TDM) thoracique s'est imposée comme examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Plusieurs études prospectives ont montré la sécurité d'exclure l'embolie pulmonaire sur la base d'une angio-TDM négative chez les patients ayant une probabilité clinique non forte mais des D-dimères positifs, et chez les patients ayant une probabilité clinique forte.[8, 9] En outre, l'angio-TDM, quand elle est négative, permet parfois de poser un diagnostic alternatif. Cet examen n'est pas toujours réalisable (insuffisance rénale) et parfois non conclusif. En outre il est associé à une irradiation conséquente. Les stratégies diagnostiques fondées sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, qui ont été correctement validées, sont alors utilisables.[10-12] Il faut souligner l'importance de respecter l'algorithme diagnostique (combinaison avec la probabilité clinique, les D-dimères, l'écho-Doppler) et les critères d'interprétation de la scintigraphie.

La présence d'une thrombose veineuse profonde diagnostiquée en écho-Doppler permet également de retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire, à condition qu'il s'agisse d'une thrombose veineuse profonde proximale.[13]

Les examens diagnostiques peuvent être réalisés dans les 24 à 48 heures suivant la suspicion, sous réserve que le patient puisse être traité par anticoagulants dans l'attente du résultat des examens.

Intérêt actuel des D-dimères

- Les D-dimères sont les produits de dégradation du thrombus par la fibrinolyse. Ils peuvent être mesurés sur une simple prise de sang.
- Le test des D-dimères a été développé comme un test d'exclusion, « filtre » à la réalisation des examens d'imagerie. Les tests ELISA et turbidimétriques ont une sensibilité élevée qui permet d'exclure avec sécurité le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique, sauf quand la probabilité pré-test est forte. La plupart des tests commerciaux utilisent un seuil de 500 ng/mL. Des tests moins sensibles existent, mais qui sont peu utilisés en Europe.
- Il est donc important de connaître le test de D-dimères utilisé et ses performances.
- De nombreuses études prospectives ont validé cette indication, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez les patients chez lesquels le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse était exclu sur la base d'un test de D-dimères négatif et d'une probabilité clinique non forte.
- En revanche, les D-dimères ne sont pas spécifiques, et augmentent dans de nombreuses situations cliniques : inflammation, infection, infarctus, patient âgé, grossesse, postopératoire.
- Ainsi, un test positif ne doit pas faire suspecter la maladie veineuse thromboembolique en l'absence de signe clinique. En cas de suspicion de thromboembolie, un test positif ne permet pas de confirmer le diagnostic, mais doit faire poursuivre les explorations (imagerie).
- L'utilité des D-dimères est réduite dans les situations associées à une augmentation des D-dimères. Cela prive ces patients de la possibilité de bénéficier d'une exclusion du diagnostic rapide et sans imagerie.
- Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été validé dans la suspicion d'embolie pulmonaire : chez les patients de plus de 50 ans, un taux de D-dimères inférieur à leur âge multiplié par 10 (par exemple inférieur à 830 pour un patient de 83 ans) permet d'exclure de façon sûre le diagnostic en cas de probabilité clinique non forte, et d'augmenter la proportion de patients avec test négatif. Une étude de validation utilisant ce seuil ajusté à l'âge dans la suspicion de thrombose veineuse profonde reste à réaliser. •

Limites des stratégies actuelles et perspectives

Les stratégies décrites ci-dessus ont été développées au cours des 20 dernières années et représentent une simplification considérable de l'approche diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique (*v.* figure). Néanmoins, ces stratégies ne bénéficient pas à l'ensemble des patients, et leur développement pose de nouveaux défis.

Un certain nombre de situations cliniques sont associées à une augmentation des D-dimères en l'absence de maladie thromboembolique aiguë. C'est le cas des sujets âgés, des femmes enceintes, des patients ayant des antécédents de maladie veineuse thromboembolique, des patients hospitalisés ou encore de patients ayant un cancer actif. Du fait de l'élévation des D-dimères, l'utilisation de tests d'imagerie est nécessaire chez la majorité de ces patients, alors même qu'ils sont souvent plus fragiles et qu'un diagnostic non invasif serait souhaitable.

Chez les patients âgés ayant une suspicion d'embolie pulmonaire, par exemple, la proportion de tests D-dimères négatifs au seuil habituel de 500 ng/mL est inférieure à 5 % après 80 ans contre plus de 50 % chez les patients de moins de 40 ans. Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé : une étude rétrospective a montré qu'après 50 ans le seuil optimal pour exclure une embolie pulmonaire égalait l'âge du patient multiplié par 10 (seuil de négativité des D-dimères à 620 ng/mL pour un patient de 62 ans ; 750 ng/mL pour un patient de 75 ans, etc.).[14] Une étude de validation prospective récente a démontré la sécurité de l'utilisation de ce seuil, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez des patients avec des D-dimères inférieurs au seuil adapté à l'âge. Surtout, l'utilisation de ce seuil de D-dimères adapté à l'âge permettait de multiplier par 5 la proportion de patients âgés de plus de 75 ans chez qui les D-dimères permettaient l'exclusion du diagnostic sans examen d'imagerie.[15] Des approches similaires sont en cours de développement pour les patients âgés suspects de thrombose veineuse profonde et dans d'autres situations comme la grossesse, par exemple.

Chez les patients ayant un antécédent thromboembolique, les D-dimères sont souvent élevés, et le recours à l'imagerie

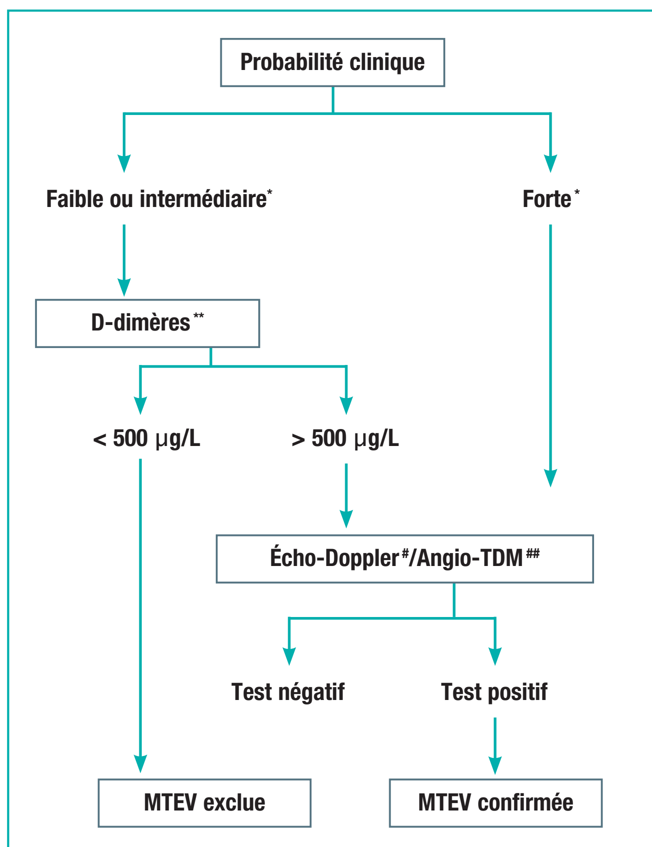


FIGURE **Représentation schématique des stratégies diagnostiques de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde**
* Unlikely/Likely : également possible.
** En cas de suspicion d'embolie pulmonaire, il est possible d'utiliser le seuil ajusté à l'âge (âge x 10 après 50 ans). Non validé pour la suspicion de thrombose veineuse profonde.
Écho-Doppler avec compression veineuse.
Angiotomodensitométrie.
MTEV : maladie veineuse thromboembolique ; **TDM** : tomodensitométrie.

est souvent nécessaire. Or l'interprétation des examens d'imagerie est compliquée par la fréquence des thromboses ou embolies résiduelles, qu'il est parfois difficile de distinguer d'un événement récent. Des caractéristiques d'imagerie des thrombus ou emboles anciens sont proposées mais la sécurité d'exclure le diagnostic de récidive sur la base de ces critères n'a pas été évaluée. En revanche, si un examen de référence antérieur est disponible, il est possible d'écarter la récidive quand les images actuelles et anciennes se révèlent superposables.[16]

La simplification des stratégies s'est accompagnée d'une diminution du seuil de suspicion de la maladie par les cliniciens, et donc d'une diminution de la prévalence de la maladie chez les patients testés et d'une augmentation du nombre d'examens à réaliser pour diagnostiquer un épisode. Ainsi, alors qu'au début des années 1990 le diagnostic était confirmé chez un patient sur 3, cette proportion a chuté à 1 patient sur 5 en Europe, voire 1 patient sur 10 ou 20 en Amérique du Nord. Cela pose la question de savoir quand peut-on ne pas suspecter une embolie pulmonaire chez un patient se présentant aux urgences pour dyspnée ou douleur thoracique. Certains investigateurs américains ont développé des scores d'exclusion qui permettent d'écarter la maladie sans qu'aucun test diagnostique ne soit réalisé.[17] Malheureusement, cette règle validée aux États-Unis ne paraît pas utilisable en Europe, vraisemblablement du fait de la prévalence plus élevée de la maladie.

Un autre défi posé par les stratégies diagnostiques et l'amélioration des examens d'imagerie est la détection de caillots de petite taille, dont la relevance clinique est discutée. Aux membres inférieurs, l'écho-Doppler permet la visualisation de thromboses jambières. Toutefois, les stratégies se limitant à une exploration des veines proximales ne semblent pas associées à un risque thromboembolique plus élevé, soulevant la question de la pertinence du traitement de ces thromboses distales. Un essai randomisé est en cours pour tenter de répondre à cette question.

Similairement, l'utilisation des tomodensitomètres multidétecteurs est associée à l'augmentation du diagnostic d'embolie pulmonaire périphérique. Des données épidémiologiques suggèrent que ces améliorations technologiques se sont accompagnées d'une modification du spectre de la maladie, avec une augmentation de formes moins sévères. À nouveau, l'utilité du traitement anticoagulant dans cette situation est débattue, dans la mesure où les embolies les plus distales n'étaient ni visualisées ni traitées quand une scintigraphie ou une TDM de première génération était utilisée. L'abstention thérapeutique chez certains patients ayant une embolie pulmonaire sous-segmentaire isolée (sans thrombose veineuse profonde associée) est en cours d'évaluation.

Conclusion

En conclusion, les stratégies diagnostiques de la maladie veineuse thromboembolique se sont grandement simplifiées au cours des dernières décennies. Des améliorations sont toujours attendues pour des sous-groupes de patients particuliers peu étudiés jusqu'à présent (sujets âgés, femmes enceintes). Enfin, alors que les stratégies se sont jusqu'ici concentrées sur l'exclusion diagnostique, elles sont probablement devenues trop sensibles et ont modifié le spectre de la maladie. De même, le seuil de suspicion optimal, permettant de ne pas rater un diagnostic de thromboembolie potentiellement fatale sans exposer un trop grand nombre de patients à des examens d'imagerie invasifs et coûteux, reste à déterminer. •

M. Righini déclare n'avoir aucun lien d'intérêts. G. Le Gal déclare participer à des essais cliniques et avoir fait des conférences pour les entreprises Bayer, bioMérieux, Boehringer, GSK, Leo Pharma, Pfizer et Sanofi.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique repose sur l'utilisation séquentielle de tests diagnostiques dans le cadre d'algorithmes standardisés, basés sur la probabilité pré-test de la maladie.

▸▸ Plusieurs algorithmes diagnostiques sont disponibles et ont été validés dans des études pragmatiques avec suivi.

▸▸ Pour la thrombose veineuse profonde, les stratégies se basent sur la probabilité clinique, les D-dimères, et l'écho-Doppler avec compression veineuse complète unique, ou proximale sériée.

▸▸ Pour l'embolie pulmonaire, les stratégies se basent sur la probabilité clinique, les D-dimères, l'angio-tomodensitométrie thoracique ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion.

▸▸ Le traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires distales reste controversé.

▸▸ Chez les patients âgés, les D-dimères ajustés à l'âge permettent de diminuer le recours aux examens complémentaires ; chez les patients ayant un épisode antérieur, le diagnostic devrait reposer sur la comparaison avec les imageries antérieures.

RÉSUMÉ **Diagnostic positif de la maladie thromboembolique veineuse**

Le diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique repose sur l'utilisation séquentielle de tests diagnostiques dans le cadre d'algorithmes validés, stratifiés sur la probabilité pré-test. Les principaux tests utilisés sont les D-dimères et l'écho-Doppler avec compression pour la thrombose veineuse profonde ; les D-dimères, l'angio-tomodensitométrie multibarrettes ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion pour l'embolie pulmonaire. Ces algorithmes permettent d'éviter le recours aux examens diagnostiques de référence historique (angiographie pulmonaire et phlébographie). De nombreux défis persistent, parmi lesquels l'abaissement du seuil de suspicion clinique, la prise en charge des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires distales, et les stratégies dans les situations particulières : sujets âgés, femmes enceintes, patients avec épisode antérieur de maladie thromboembolique.

SUMMARY **Diagnosis of venous thromboembolism**

The diagnosis of venous thromboembolism relies on the sequential use of diagnostic tests, in validated diagnostic algorithms, based on the prior assessment of the pretest probability. Main diagnostic tests are D-Dimer and lower limb vein compression ultrasonography for deep vein thrombosis; and D-Dimer, computed tomography pulmonary angiography or lung ventilation perfusion scan for pulmonary embolism. These diagnostic strategies allow avoiding the use of the historical reference tests for venous thromboembolism, i. e. phlebography and pulmonary angiography. Several challenges persist, including the diminution in the prevalence of the disease among suspected patients, the management of small/distal vein thrombosis and pulmonary emboli, and diagnostic strategies in special populations, such as elderly patients, pregnant women, and patients with a prior episode of venous thromboembolism.

RÉFÉRENCES

1. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2005;352:1760-8.
2. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010;8:957-70.
3. Roy P-M, Meyer G, Vielle B, et al., for the EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006;144:157-64.
4. Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151:677-86.
5. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101:886-92.
6. Bernardi E, Camporese G, Buller HR, S et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:1653-9.
7. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. J Thromb Haemost 2009;7:2035-41.
8. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006;295:172-9.
9. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2008;371:1343-52.
10. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999;353:190-5.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98-107.
12. Salaun PY, Couturaud F, Le Duc-Pennec et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Chest 2011;139:1294-8.
13. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. Thromb Haemost 2006;95:963-6.
14. Douma RA, le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ 2010;340:c1475.
15. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA 2014;311:1117-24.
16. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2009;7:752-9.
17. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. Ann Emerg Med 2002;39:144-52.

Intérêt actuel des D-dimères

- Les D-dimères sont les produits de dégradation du thrombus par la fibrinolyse. Ils peuvent être mesurés sur une simple prise de sang.
- Le test des D-dimères a été développé comme un test d'exclusion, « filtre » à la réalisation des examens d'imagerie. Les tests ELISA et turbidimétriques ont une sensibilité élevée qui permet d'exclure avec sécurité le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique, sauf quand la probabilité pré-test est forte. La plupart des tests commerciaux utilisent un seuil de 500 ng/mL. Des tests moins sensibles existent, mais qui sont peu utilisés en Europe.
- Il est donc important de connaître le test de D-dimères utilisé et ses performances.
- De nombreuses études prospectives ont validé cette indication, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez les patients chez lesquels le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse était exclu sur la base d'un test de D-dimères négatif et d'une probabilité clinique non forte.
- En revanche, les D-dimères ne sont pas spécifiques, et augmentent dans de nombreuses situations cliniques : inflammation, infection, infarctus, patient âgé, grossesse, postopératoire.
- Ainsi, un test positif ne doit pas faire suspecter la maladie veineuse thromboembolique en l'absence de signe clinique. En cas de suspicion de thromboembolie, un test positif ne permet pas de confirmer le diagnostic, mais doit faire poursuivre les explorations (imagerie).
- L'utilité des D-dimères est réduite dans les situations associées à une augmentation des D-dimères. Cela prive ces patients de la possibilité de bénéficier d'une exclusion du diagnostic rapide et sans imagerie.
- Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été validé dans la suspicion d'embolie pulmonaire : chez les patients de plus de 50 ans, un taux de D-dimères inférieur à leur âge multiplié par 10 (par exemple inférieur à 830 pour un patient de 83 ans) permet d'exclure de façon sûre le diagnostic en cas de probabilité clinique non forte, et d'augmenter la proportion de patients avec test négatif. Une étude de validation utilisant ce seuil ajusté à l'âge dans la suspicion de thrombose veineuse profonde reste à réaliser. •

Limites des stratégies actuelles et perspectives

Les stratégies décrites ci-dessus ont été développées au cours des 20 dernières années et représentent une simplification considérable de l'approche diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique (*v.* figure). Néanmoins, ces stratégies ne bénéficient pas à l'ensemble des patients, et leur développement pose de nouveaux défis.

Un certain nombre de situations cliniques sont associées à une augmentation des D-dimères en l'absence de maladie thrombo-embolique aiguë. C'est le cas des sujets âgés, des femmes enceintes, des patients ayant des antécédents de maladie veineuse thromboembolique, des patients hospitalisés ou encore de patients ayant un cancer actif. Du fait de l'élévation des D-dimères, l'utilisation de tests d'imagerie est nécessaire chez la majorité de ces patients, alors même qu'ils sont souvent plus fragiles et qu'un diagnostic non invasif serait souhaitable.

Chez les patients âgés ayant une suspicion d'embolie pulmonaire, par exemple, la proportion de tests D-dimères négatifs au seuil habituel de 500 ng/mL est inférieure à 5 % après 80 ans contre plus de 50 % chez les patients de moins de 40 ans. Récemment, un seuil de D-dimères ajusté à l'âge a été proposé : une étude rétrospective a montré qu'après 50 ans le seuil optimal pour exclure une embolie pulmonaire égalait l'âge du patient multiplié par 10 (seuil de négativité des D-dimères à 620 ng/mL pour un patient de 62 ans ; 750 ng/mL pour un patient de 75 ans, etc.).[14] Une étude de validation prospective récente a démontré la sécurité de l'utilisation de ce seuil, avec un taux d'événements thromboemboliques très faible chez des patients avec des D-dimères inférieurs au seuil adapté à l'âge. Surtout, l'utilisation de ce seuil de D-dimères adapté à l'âge permettait de multiplier par 5 la proportion de patients âgés de plus de 75 ans chez qui les D-dimères permettaient l'exclusion du diagnostic sans examen d'imagerie.[15] Des approches similaires sont en cours de développement pour les patients âgés suspects de thrombose veineuse profonde et dans d'autres situations comme la grossesse, par exemple.

Chez les patients ayant un antécédent thromboembolique, les D-dimères sont souvent élevés, et le recours à l'imagerie

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr









Bilan étiologique de la maladie veineuse thromboembolique

Gilles Pernod

En cas de maladie veineuse thromboembolique, la recherche d'une cause doit être systématique sur le plan clinique, notamment en l'absence de circonstances déclenchantes. En l'absence d'éléments cliniques d'orientation, la rentabilité des examens complémentaires systématiques est en revanche médiocre, et l'enquête doit être limitée.

La maladie veineuse thromboembolique, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, est une maladie multifactorielle, chronique et récidivante. Les études de cohorte indiquent que dans 50 % des cas sa cause demeure inconnue.

L'âge est un facteur de risque majeur de thromboembolie. Quasi exceptionnel chez l'enfant et l'adulte jeune, le risque double à chaque décennie à partir de 40 ans et augmente de manière exponentielle à partir de 60 ans pour atteindre une incidence de 1/100 chez les plus de 75 ans.[1]

L'enquête étiologique s'attache dans un premier temps à identifier les circonstances de survenue de l'événement thromboembolique, et identifier les facteurs de risque liés au patient. Les explorations complémentaires ne sont envisagées qu'en deuxième intention.

Identifier les événements thromboemboliques provoqués

Environ 50 % des événements surviennent au décours d'une circonstance déclenchante (événements provoqués) qu'il est important de reconnaître. En effet, la connaissance d'un facteur transitoire (tableau 1) permet d'identifier une population à faible risque de récidive annuel (< 3 %, soit 3 à 4 fois inférieur à une maladie veineuse thromboembolique avec un facteur persistant ou à une maladie veineuse idiopathique),[2] et donc de fixer la durée de traitement.[3] Dans ces situations, aucun examen complémentaire n'est nécessaire.

Le risque de maladie veineuse thromboembolique peut être multiplié par près de 10 dans les 3 mois suivant une intervention chirurgicale. Les thromboses survenant dans le mois suivant un facteur déclenchant majeur lui sont ainsi directement imputables. L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique est répartie de façon homogène au cours des 3 trimestres de la grossesse ; la période du *post-partum* est à plus haut risque (*v.* p. 188).

Ce qui est nouveau

Dans environ 50 % des cas, la thrombose veineuse survient sans facteur causal identifié. Il s'agit alors d'une thrombose idiopathique ou « non provoquée ».

Dans ce contexte, l'évaluation étiologique doit être systématique sur le plan clinique, En l'absence d'éléments cliniques d'orientation, la rentabilité des examens complémentaires systématiques est médiocre, et l'enquête doit être limitée.

Pôle pluridisciplinaire de médecine, clinique de médecine vasculaire, hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble Cedex 9, France.
gpernod@chu-grenoble.fr

Identifier les facteurs persistants de risque thromboemboliques liés au patient

La connaissance d'un facteur de risque permanent du patient (tableau 2), préalable à la survenue de la thromboembolie, permet de comprendre celle-ci et aide à déterminer la durée du traitement.
L'examen clinique complet recherche des signes spécifiques de certaines pathologies (ulcérations buccales ou génitales, atteinte oculaire de Behçet…).
En ce qui concerne les antécédents familiaux, la survenue d'une maladie veineuse thromboembolique avant l'âge de 40 ans confère un risque accru chez les collatéraux de 1er degré (*odds ratio* (OR) : 3,27 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,68-6,38), y compris en l'absence de toute thrombophilie biologique.[4]

Explorations complémentaires

Dans environ 50 % des cas, aucune circonstance de survenue ni facteur de risque permanent n'est identifié. Il s'agit alors de thrombose idiopathique ou « non provoquée ». Se posent alors deux questions, celle de la recherche d'un cancer et celle d'une thrombophilie biologique, acquise ou constitutionnelle.

Recherche d'une thrombophilie constitutionnelle

Cette recherche ne doit pas être systématique. Son intérêt en pratique quotidienne est en effet incertain et discuté.[5] Même si elle est identifiée chez presque 40 % des cas de maladie veineuse thromboembolique, la thrombophilie constitutionnelle n'explique pas l'événement et n'influence quasiment jamais la décision thérapeutique.
L'estimation du risque de premier événement conféré par ces anomalies est effectivement difficile du fait de leur faible prévalence, et nos connaissances dérivent essentiellement des études familiales, dans lesquelles il est difficile de faire la part entre le risque conféré par le « caractère familial » et le risque indépendant propre de la thrombophilie identifiée. La thrombophilie biologique ne représente qu'une prédisposition à la maladie veineuse thromboembolique, et n'est pas une explication suffisante par elle-même pour son développement.[5, 6] De plus, il n'y a actuellement aucune donnée biologique qui permette d'identifier réellement les patients à très haut risque thromboembolique, et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des thrombophilies diagnostiquées.[7]
Le risque de récidive conféré par les thrombophilies biologiques est modéré, voire absent pour la mutation Leiden du facteur V et la mutation du gène de la prothrombine (F2 20210 G > A) hétérozygotes, comparé au caractère idiopathique de la maladie veineuse thromboembolique.[8] Même si le risque de récidive conféré par un déficit en inhibiteur physiologique, antithrombine, protéine C, protéine S est plus important, il est souvent à la limite de la significativité.[2] Ce risque est fortement influencé par les

TABLEAU 1 – **Facteurs déclenchants transitoires de maladie veineuse thromboembolique**

Majeurs (odds ratio > 6)	
Chirurgie récente	Ex. : orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche), neurochirurgie, chirurgie abdominale lourde, chirurgie carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation pour cause médicale	≥ 3 jours (AVC, insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis…)
Mineurs (odds ratio 2-6)	
Obstétrique	Grossesse, *post-partum*
Gynécologie	Contraception estroprogestative, THS oral
Voyage	Prolongé (avion > 6 heures)

AVC : accident vasculaire cérébral ; **PTG :** prothèse totale de genou ; **PTH :** prothèse totale de hanche ; **THS :** traitement hormonal substitutif.

TABLEAU 2 – **Facteurs étiologiques permanents de la maladie thromboembolique veineuse liés au sujet**

Antécédent personnel de MTEV	
Antécédent familial de 1er degré de MTEV	
Pathologie néoplasique	Cancers Syndromes myéloprolifératifs Dysglobulinémie
Maladies inflammatoires	Infections chroniques Entéropathies inflammatoires Syndrome de Behçet, lupus systémique, maladie de Buerger
Pathologies chroniques	Insuffisance cardiaque Cœur pulmonaire chronique Syndrome néphrotique Décompensation de BPCO
Compression veineuse	Syndrome de Cockett
Obésité (IMC > 30)	
Médicaments	Traitements hormonaux du cancer Chimiothérapies, antiangiogéniques

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; **IMC :** indice de masse corporelle ; **MTEV :** maladie veineuse thromboembolique.

caractéristiques précises du déficit, qui font souvent défaut. Ainsi dans le cadre des déficits constitutionnels en protéine S libre, le risque de thrombose n'est significativement augmenté que pour des taux de protéine S libre franchement bas (< 40 %), bien en dessous de la limite inférieure des valeurs usuelles déterminée chez les sujets sains.[9] Récemment, une équipe[10] a refait le point sur le risque conféré par les déficits (types et sous-types, mutation causale) en antithrombine. La distinction est importante car le type de déficit conditionne en effet le risque thrombotique. Le déficit de type II HBS (*hazard ratio* [HR] : 0,3 [0,17-0,51] ; $p < 0{,}001$), ou les mutations faux sens (HR : 0,5 [0,36-0,7] ; $p < 0{,}01$), engendrent un risque faible, proche de celui des sujets non déficitaires, lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote. L'âge moyen de survenue du premier épisode thromboembolique est de 39 ans pour les mutations faux sens, *versus* 25 pour les mutations non sens ($p < 0{,}001$). La médiane de période sans thrombose est de 17 ans pour les types I, alors que pour les types II HBS, seulement 25 % des patients ont développé une thrombose à l'âge de 47 ans. La plus forte prévalence d'embolie pulmonaire associée se retrouve dans le type I (41 % *vs* 0-27 % dans les types II). Le potentiel thrombogène du déficit en antithrombine est ainsi très hétérogène, fonction du type de déficit (quantitatif ou qualitatif) et des mutations en cause, ce qui justifie la caractérisation complète du déficit.
Le risque thromboembolique est également fortement influencé par le contexte environnemental, et également par d'autres caractéristiques intrinsèques des individus (par exemple, le groupe sanguin érythrocytaire ABO),[11] qui ont un rôle important pour pondérer ou augmenter ce risque. Cela explique en partie la pénétrance variable de ces anomalies entre les familles et au sein d'une même famille, et la limite d'une interprétation simple des résultats d'une recherche de thrombophilie.
En pratique, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle n'a pas lieu d'être en cas de maladie veineuse thromboembolique avec circonstance déclenchante. Pour les thromboses proximales idiopathiques ou les embolies pulmonaires, la question d'un déficit en antithrombine peut se poser dans certains types de déficit (essentiellement type I et mutation non sens), seuls à avoir un impact sur la décision de durée de traitement. En analysant les caractéristiques de ces types de déficit, l'âge médian pour les thromboses est de 35-37 ans, et 80-85 % des patients ont une histoire familiale informative.[10] On pourrait donc restreindre ces explorations de thrombophilies constitutionnelles aux seuls malades de moins de 40 ans ayant un antécédent familial de 1er degré jeune.
La discussion est plus délicate quant aux femmes en âge de procréer. Certains scores[12] d'estimation du risque prennent en compte ces anomalies, et les intègrent dans leur décision thérapeutique de prévention. Ces femmes pourraient ainsi faire l'objet d'une enquête plus large, notamment en dehors d'un contexte familial. Néanmoins, la pertinence de ce type d'approche reste à valider.

Recherche d'une thrombophilie acquise

Les thrombophilies acquises sont également rares, mais potentiellement plus intéressantes car d'impact thérapeutique mieux précisé, voire spécifique.

Syndrome des antiphospholipides

Ce syndrome est une thrombophilie acquise définie par la combinaison de critères cliniques (thromboses ou complications obstétricales) et biologiques. Sa prévalence dans la population générale est faible, mais peut cependant atteindre 40 % chez les patients atteints de lupus systémique. Le syndrome des antiphospholipides est considéré comme primaire lorsqu'il n'est pas associé à une pathologie sous-jacente auto-immune.
La prévalence d'anticorps antiphospholipides est de 4 à 21 % parmi les patients ayant un événement thrombotique *vs* moins de 2 % dans la population générale.[13] L'association avec la maladie veineuse thromboembolique est plus forte en présence d'anticoagulants circulants de type lupique (LA) [OR : 11] qu'en présence d'anticorps antiphospholipide détecté par test immunologique isolé (OR : 1,6).[14] Les thromboses peuvent être artérielles, veineuses ou microcirculatoires, susceptibles d'atteindre n'importe quel organe. Alors que la thrombose idiopathique est évocatrice d'un syndrome des antiphospholipides, deux tiers des événements surviennent en présence d'au moins un facteur de risque associé. Les thromboses veineuses profondes affectent essentiellement les membres inférieurs, associées ou non à une embolie pulmonaire. Elles peuvent également concerner d'autres territoires (cérébral, mésentérique…), y compris des localisations atypiques (thrombose des surrénales responsable de nécrose hémorragique).
Au cours du syndrome des antiphospholipides, le risque de récidive est d'environ 10 % par an.[15] Cette incidence est plus élevée pendant les 6 premiers mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, significativement augmentée chez les patients combinant un anticoagulant circulant et un anticorps anti-ß2-glycoprotéine-I.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique qui entraîne une hémolyse ;[16] elle est rare (prévalence 1/500 000).[16] La pathologie thrombotique est la cause majeure de décès, survenant chez près de 40 % des malades. Les thromboses peuvent affecter n'importe quel territoire, mais l'atteinte abdominale (veines porte, splénique, mésentérique et sus-hépatiques) et veineuse cérébrale est prédominante. Le diagnostic est réalisé par cytométrie de flux, permettant de quantifier la population cellulaire mutée. La prise en charge repose sur un traitement spécifique, l'éculizumab (anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément) qui permet de contrôler la survenue des événements thrombotiques.

TABLEAU 3

Bilan étiologique d'une maladie veineuse thromboembolique

	Examen clinique
MTEV provoquée	Pas d'exploration complémentaire
Thrombose proximale ou embolie pulmonaire non provoquée (1er événement), ou de thromboses veineuses profondes récidivantes	Recherche d'un SAPL
MTEV non provoquée < 40 ans et antécédent familial non provoqué de 1er degré jeune	Bilan de thrombophilie
MTEV non provoquée < 40 ans chez la femme	Bilan de thrombophilie en cas de désir de grossesse (pour gestion éventuelle de la prévention)
MTEV non provoquée > 50 ans	Bilan hépatique, radiographie pulmonaire, hémogramme, mise à jour des dépistages carcinologiques (Hemocult, frottis cervico-vaginaux, mammographie, PSA) Si point d'appel carcinologique : cibler Si thrombose récidivante dans l'année, ou récidivante sous traitement, ou bilatérale (ou D-dimères > 4 ng/mL au diagnostic ?) : dépistage de cancer (TDM)
Si stigmate d'hémolyse intravasculaire	Recherche HPN
Hyperplaquettose ou polyglobulie	Recherche d'un syndrome myéloprolifératif (mutation JAK2, culture de progéniteurs hématopoïétique)

HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; **MTEV :** maladie veineuse thromboembolique ; **PSA :** antigène spécifique de la prostate ; **SAPL :** syndrome des antiphospholipides ; **TDM :** tomodensitométrie.

Syndromes myéloprolifératifs

La pathologie thrombotique veineuse (mais aussi artérielle) peut révéler ou compliquer un syndrome myéloprolifératif, essentiellement thrombocytémie essentielle et polyglobulie de Vaquez. Ces pathologies myéloprolifératives clonales de la cellule souche hématopoïétique sont caractérisées par une prolifération des précurseurs des lignées érythroïdes et mégacaryocytaires. Cette prolifération est en relation avec une mutation ponctuelle du gène codant JAK2.[17] La mise en évidence de la mutation JAK2 V617F permet un diagnostic de thrombocytémie essentielle ou de polyglobulie de Vaquez avec une grande spécificité, et une sensibilité de 95 % pour la polyglobulie de Vaquez, et de 50-60 % pour la thrombocytémie essentielle.

Les événements thrombotiques sont aussi fréquents dans ces pathologies que dans les cancers solides, et impactent la morbidité et la mortalité. Dans la thrombocytémie essentielle, les complications thrombotiques artérielles (30-40 % des cas) sont plus fréquentes que les thromboses veineuses (5 %).[18] Il existe également une corrélation entre la survenue de thrombose veineuse abdominale et la présence de la mutation JAK2.

La polyglobulie de Vaquez affecte plutôt la population âgée, avec un âge médian au diagnostic de 60 ans. L'incidence de thromboses est de 3,4 % par an. Les complications thrombotiques (artérielles, microcirculatoires, veineuses profondes ou superficielles) mais également hémorragiques sont responsables de 40 % des décès. Les thromboses veineuses concernent 25-30 % des patients ayant une polyglobulie de Vaquez. Le risque cumulé de récidive après un premier épisode est de 18 % à 2 ans, 31 % à 5 ans et 50 % à 10 ans.

En pratique

Compte tenu de l'impact du diagnostic sur la prise en charge thérapeutique, la recherche d'un syndrome des antiphospholipides est effectuée en cas de thrombose proximale ou embolie pulmonaire idiopathique (1er événement), ou de thromboses veineuses profondes récidivantes, surtout chez un sujet jeune. Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides doit reposer sur une recherche systématique d'anticoagulant circulant et d'anticorps anticardiolipines et anti-ß2-GP1-IgG par méthode ELISA.

La recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne peut s'envisager en cas de stigmates d'hémolyse intravasculaire. De même, la recherche de syndrome myéloprolifératif est engagée en cas d'anomalies sur l'hémogramme. En l'absence, ces recherches sont réservées aux cas de thrombose de site inhabituel (abdominales, cérébrales), ou d'association avec des thromboses artérielles ou microcirculatoires.

Recherche d'une pathologie néoplasique

Les résultats des études explorant la relation entre maladie veineuse thromboembolique et cancer sont hétérogènes. Dans une méta-analyse,[11] le taux de cancer est de 6,3 % dans les 12 mois suivant le diagnostic de maladie veineuse thrombo-

embolique toutes causes confondues, et augmente à 10 % lorsqu'il s'agit d'un épisode thromboembolique idiopathique, *versus* 2 à 3 % attendu dans la population générale.[19] En revanche, une étude interventionnelle trouve une incidence plus faible, de 3 à 5 % sur un suivi médian de 2,5 ans.[20] Le diagnostic de cancer est généralement porté dans la première année suivant l'épisode thromboembolique. Le ratio d'incidence standardisé global est de 2,2 à 4,4 pour la première année, *versus* 1 au-delà de la première année.[21] De plus, jusqu'à 60 % des cancers diagnostiqués dans l'année qui suit le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique sont métastatiques,[21] *versus* 20 % attendus en l'absence de maladie thromboembolique. La mortalité est élevée (OR : 2,46 ; IC à 95 % : 2,25-2,40) chez les patients dont le cancer est diagnostiqué au décours immédiat de la maladie veineuse thromboembolique ou dans l'année.

La recherche systématique d'un cancer occulte devant un épisode isolé thromboembolique fait actuellement débat. La majorité des cancers sont en effet diagnostiqués au moment de la thromboembolie par le dépistage clinique.[22] La stratégie de dépistage intensif systématique permet de diagnostiquer 2 % de cancers supplémentaires dans le suivi, pour 28 % de faux positifs.[20] *A contrario*, la sensibilité du dépistage extensif permet d'en diagnostiquer 64 % à un stade précoce (T1, T2).[23] En revanche, le dépistage extensif n'a montré pour l'instant aucune diminution de la mortalité à 2 ans. Le faible rendement du dépistage extensif et l'absence d'impact sur la survie observés dans cette étude ne sont pas en faveur de cette stratégie systématique en cas de premier événement thromboembolique.

En revanche, il est possible d'identifier des patients ayant une maladie veineuse thromboembolique à sur-risque de cancer. Après l'âge de 50 ans, le risque de cancer au décours d'une thrombose idiopathique est multiplié par un facteur de 3 à 19.[24] Il est identique, en revanche, que la thrombose veineuse soit distale ou proximale. Le risque est également plus élevé en cas de récidive,[25] notamment sous antagonistes de la vitamine K, ou de thrombose bilatérale.[26] La combinaison et la pondération des caractéristiques mêmes de la maladie veineuse thrombo-embolique permettent de mieux stratifier les populations à risque. Une étude prospective a également montré qu'un taux de D-dimères supérieur à 4 ng/mL au moment du diagnostic de maladie veineuse thromboembolique était associé à une plus forte incidence de cancer occulte.[27]

Conclusion

En pratique (tableau 3), il n'y a pas lieu de proposer un bilan extensif systématique au décours d'un premier événement thromboembolique. Il faut pratiquer un bilan minimal comprenant examen clinique, bilan hépatique, radiographie pulmonaire, hémogramme, et s'assurer que le patient est à jour des dépistages proposés de manière systématique en population générale. On réserve l'extension du bilan en cas de point d'appel, ou ciblant les populations identifiées comme les plus à risque : maladie veineuse thromboembolique idiopathique récidivante, notamment sous traitement, thrombose bilatérale.[28] •

POUR LA PRATIQUE

- Identifier les maladies veineuses thromboemboliques provoquées qui ne nécessitent aucun examen complémentaire à visée étiologique.
- La recherche d'un syndrome des antiphospholipides est effectuée en cas de thrombose proximale, d'embolie pulmonaire non provoquée (1er événement), ou de thromboses veineuses profondes récidivantes.
- En cas de thromboembolie non provoquée, restreindre les explorations de thrombophilie constitutionnelle aux seuls malades de moins de 40 ans, ayant un antécédent familial de 1er degré jeune. En l'absence d'antécédent familial, ce bilan peut être envisagé chez les femmes jeunes en âge de procréer.
- En cas de thromboembolie non provoquée, s'assurer que le patient est à jour des dépistages oncologiques proposés de manière systématique en population générale.
- En cas de thromboembolie non provoquée, n'envisager de bilan d'extension à la recherche de cancer que s'il y a un point d'appel clinique, ou en ciblant les populations identifiées comme les plus à risque (thrombose bilatérale, récidivante à l'arrêt du traitement ou sous traitement).

G. Pernod n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉSUMÉ **Bilan étiologique de la maladie veineuse thromboembolique**
La maladie veineuse thromboembolique, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire est une maladie multifactorielle, chronique et récidivante. Les études de cohorte indiquent que dans 50 % des cas la cause est inconnue. L'évaluation étiologique doit être systématique sur le plan clinique, notamment en l'absence de circonstances déclenchantes. En l'absence d'élément clinique d'orientation, la rentabilité des examens complémentaires systématiques est médiocre, et l'enquête doit être limitée.

SUMMARY **Etiologic assessment of venous thromboembolism**
Venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis and pulmoanry embolism is a chronic, recurrent multifactorial disease. Cohort studies show that the etiology remains unknown in about 50% of cases. Clinical exam is conducted for all cases. Systematic complementary exams are of poor information, and paraclinical investigation should be limited.

RÉFÉRENCES

1. **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
2. **Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C.** Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003;362:523-6.
3. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ.** Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (9th ed), American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. Chest 2012;141;e419S-e494S.
4. **Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, et al.** Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. Chest 2009;136:1537-45.
5. **Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A.** Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol 2008;143:321-35.
6. **Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al.** Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. Ann Intern Med 2004;140:330-7.
7. **Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, et al.** Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1:CD007069.
8. **Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.** Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 2005;293:2351-61.
9. **Lijfering WM, Mulder R, Ten Kate MK, Veeger NJ, Mulder AB, van der Meer J.** Clinical relevance of decreased free protein S levels. Results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. Blood 2009;113:1225-30.
10. **Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, et al.** Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. Thromb Haemost 2014;111:249-57.
11. **Morelli VM, De Visser MCH, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR.** ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. J Thromb Haemost 2005;3:183-5.
12. **Chauleur C, Gris JC, Laporte S et al, for the STRATHEGE Group.** Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. Thrombs Res 2010;126:88-92.
13. **Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al.** Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995;86:3685-91.
14. **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.** Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature Blood 2003;101:1827-32.
15. **Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW.** Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:729-36.
16. **Brodsky RA.** Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. Ann Intern Med 2008;148:587-95.
17. **Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al.** Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-61.
18. **Ruggeri M, Tossetto A, Frezzato M, Rodeghiero F.** The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. Ann Intern Med 2003;139:470-5.
19. **Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al.** Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism ? Ann Intern Med 2008;149:323-33
20. **van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R, et al.** Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? J Thromb Haemost 2011;9: 79-84.
21. **Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL.** The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;338:1169-7.
22. **Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al.** Screening for occult cancer in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2004;2:876-81.
23. **Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al.** SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost 2004;2:884-9.
24. **Otten HM, Prins MH.** Venous thromboembolism and occult malignancy. Thromb Res 2001;102:V187-94.
25. **Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al.** Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992;327:1128-33.
26. **Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH.** Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. J Thromb Haemost 2005;3:1362-7.
27. **Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH.** The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. Haematologica 2005;90:214-19.
28. **Pernod G, Arnoult AC, Genty C, et al.** Identification of patients at high risk of cancer after venous thromboembolic disease: a prospective multicenter observational study. 56th ASH Meeting. San Francisco 2014;abstr 589.



ERRATUM

Dans l'article *Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques* (Attal N. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Rev Prat 2013;63:795-802), publié au sein de la monographie *Douleurs chroniques* en juin 2013, une erreur est apparue dans le tableau 1 concernant les doses et la titration de la prégabaline.
Il fallait lire :

Agonistes alpha-2-delta : gapapentine (Neurontin, génériques)	- Action sur la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques - Effet sur la sensibilisation centrale	Somnolence, vertige, œdèmes périphériques, prise de poids	Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale	- Amélioration de l'anxiété généralisée et du sommeil - Pas d'interaction médicamenteuse	- 100 à 300 mg 1 à 3 fois/j (1 200 mg 3 fois/j) - Dose moyenne : 1 800 mg/j	Augmentation de 100 à 300 mg 3 fois/j tous les 3 à 7 jours selon la tolérance
prégabaline (Lyrica)	- Action sur la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques - Effet sur la sensibilisation centrale	Somnolence, vertige, œdèmes périphériques, prise de poids	Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale	- Amélioration de l'anxiété généralisée et du sommeil - Pas d'interaction médicamenteuse	**- 25 à 75 mg/j (300 mg 2 fois/j)** **- Dose moyenne : 300 mg/j**	**Augmentation de 75 mg tous les 3 à 7 jours selon la tolérance**

Par ailleurs, page 798, 3 lignes avant la fin, il est question de « buprénorphine transmuqueux », or la burpénorphine n'est pas présentée en usage transmuqueux (à usage humain) : il fallait lire fentanyl transmuqueux.

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr









Maladie veineuse thromboembolique et grossesse

Florence Parent
Roland Jovan
Véronique Colas des Francs

Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle en France rapporte un taux de mortalité maternelle due à une maladie veineuse thromboembolique de l'ordre de 1/100 000 naissances (environ 10 % des décès maternels), dont au moins un tiers en *post-partum* ; ce taux est stable depuis le début des années 2000, et près de 50 % de ces décès seraient évitables.

La maladie veineuse thromboembolique est fréquente pendant la grossesse et le *post-partum*, et l'embolie pulmonaire est une des premières causes de mortalité maternelle dans les pays développés.[1] Les décès par embolie pulmonaire pendant la grossesse sont le plus souvent dus à un diagnostic tardif et/ou à un traitement inapproprié. La peur de réaliser une angio-tomodensitométrie ou une scintigraphie pulmonaire à une femme enceinte n'est pas fondée et il n'y a en fait pas de contre-indication à réaliser ces examens pendant la grossesse, quel qu'en soit le terme. Le traitement est simple et repose sur l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire pendant toute la grossesse.[2, 3]

Épidémiologie

La maladie veineuse thromboembolique est fréquente pendant la grossesse, estimée à 1/1 000 à 2 000 grossesses, ce qui correspond à un risque relatif multiplié par 5, par rapport au risque thromboembolique pour une population féminine de même âge. Le risque est 10 fois plus important pendant le *post-partum*.[2, 3]
Cette fréquence s'explique par un état d'hypercoagulabilité pendant la grossesse. Il existe une majoration de la génération de fibrine, des facteurs II, V, VIII et X, avec une diminution de la protéine S et une acquisition d'une résistance à la protéine C activée. Parallèlement, l'activité fibrinolytique est diminuée ; l'antithrombine et la protéine C sont à des taux stables. Ces anomalies se normalisent en 6 semaines après l'accouchement, ce qui justifie de poursuivre le traitement anticoagulant préventif, lorsqu'il est indiqué, pendant 6 semaines après l'accouchement.[4]
À ces anomalies de l'hémostase s'associent des anomalies morphologiques en rapport avec la grossesse, surtout à partir du 3e trimestre, avec une compression par l'utérus gravide et une diminution du flux veineux des membres inférieurs ; ces anomalies sont plus marquées à gauche du fait de la compression possible de l'artère iliaque sur la veine iliaque, qui est majorée pendant la grossesse. De plus, en *post-partum*, les lésions vasculaires lors de l'accouchement sont également un facteur favorisant, en particulier lors des césariennes.

Ce qui est nouveau

Les HBPM sont le traitement anticoagulant de choix pendant la grossesse, que ce soit en préventif ou en curatif.

Les doses et les schémas d'utilisation doivent être conformes à ce qui a été validé en dehors de la grossesse.

Il n'y a toujours pas de levée officielle de contre-indication d'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse (sauf à dose préventive pendant les 2e et 3e trimestres), mais elles sont recommandées par toutes les sociétés savantes. Cela doit être clairement expliqué à la patiente.

Sous HBPM, la surveillance plaquettaire n'est nécessaire que pendant les 2 premières semaines de traitement.

Il n'y a aucune place pour les anticoagulants oraux directs pendant la grossesse.

Service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
florence.parent@bct.aphp.fr

Les autres facteurs de risque sont un âge supérieur à 35 ans, une obésité, une insuffisance veineuse, des antécédents thromboemboliques veineux, un accouchement par césarienne d'autant plus que la césarienne est faite en urgence.[2, 3]
Les thrombophilies héréditaires et le syndrome des antiphospholipides augmentent le risque de thromboembolie pendant la grossesse, avec un risque relatif qui varie entre 3 et 8, selon le type de thrombophilie considéré.[5]
Il est important de savoir que le risque de maladie veineuse thromboembolique existe de façon à peu près stable pendant toute la grossesse, quel que soit le trimestre considéré.[6]

Diagnostic de la maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse

Diagnostic d'une thrombose veineuse pendant la grossesse

Le diagnostic de la thrombose veineuse pendant la grossesse repose sur l'échographie Doppler veineuse des membres inférieurs. Mais dans certains cas, pendant la grossesse, la visualisation de la partie proximale des troncs veineux des membres inférieurs peut être difficile. En cas de suspicion clinique de thrombose veineuse profonde, quand l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs ne permet pas de visualiser correctement les veines, l'imagerie par résonance magnétique de la veine cave et des veines iliaques est un examen qui permet de poser ou éliminer le diagnostic.

Diagnostic d'une embolie pulmonaire pendant la grossesse

Il n'y a pas d'étude spécifique évaluant la démarche diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire pendant la grossesse.[2,3,7-10] Cependant, les stratégies diagnostiques validées en dehors de la grossesse sont applicables, sous réserve de leur innocuité pour la mère et l'enfant. En fait, l'évaluation des doses de radiation absorbées par le fœtus lors des examens réalisés pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire montre que ces doses sont très inférieures à ce qui est toléré et à risque pendant une grossesse (tableau 1).[7] Ainsi aucun examen nécessaire n'est contre-indiqué chez la femme enceinte, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire. Bien sûr, il faut être le plus économe possible en termes d'irradiation absorbée par le fœtus. La figure p. 190 montre l'arbre diagnostique recommandé en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.
La probabilité clinique doit être au mieux évaluée de façon empirique, puisque les scores de probabilité clinique ont été validés en dehors de la grossesse, et ne sont donc pas applicables à la grossesse.
Un taux normal de D-dimères en cas de suspicion d'embolie pulmonaire sans probabilité clinique forte permet d'éliminer une embolie pulmonaire, comme en dehors de la grossesse. Cependant, du fait d'une augmentation physiologique des D-dimères tout au long de la grossesse, cet examen est moins rentable pour éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire qu'en dehors de la grossesse, mais garde sa place au sein de la stratégie diagnostique.

TABLEAU 1
Irradiation induite par les examens radiologiques. Estimation de la dose absorbée par le fœtus*

Examen	Dose absorbée par le fœtus
Radiographie pulmonaire	< 0,01 mGy
Scintigraphie pulmonaire** – perfusion seule – ventilation-perfusion	 0,1-0,2 mGy 0,2-0,3 mGy
Angio-tomodensitométrie spiralée pulmonaire**	0,01-0,2 mGy*

* Interruption de grossesse conseillée au-delà de 100 mGy.
Risques de malformation fœtale nuls si irradiation absorbée par le fœtus < 50 mGy.
Risques de leucémie et de cancer induits nuls si irradiation < 10 mGy.
** La dose absorbée par le fœtus est essentiellement fonction de l'âge de la grossesse (moins d'irradiation en début de grossesse).
*** Dose absorbée par la mère, au niveau des seins : 10 mGy pour l'angiotomodensitométrie et 0,28 mGy pour la scintigraphie.

L'échographie veineuse des membres inférieurs garde une place dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire chez la femme enceinte : en cas de thrombose veineuse profonde proximale, le diagnostic de maladie veineuse thromboembolique est posé, sans avoir recours à un examen à visée pulmonaire.
En cas d'angiotomodensitométrie réalisée chez la femme enceinte, le *timing* de l'injection doit être adapté à l'hyperdébit qui est souvent présent pendant la grossesse. La thyroïde fœtale étant fonctionnelle à partir de la 12e semaine, il existe un risque potentiel d'hypothyroïdie fœtale et/ou néonatale, cependant aucun cas n'a été rapporté pour une injection d'iode réalisée pour un examen diagnostique. De plus, en France, tous les nouveau-nés bénéficient d'un test de dépistage systématique de l'hypothyroïdie au cours de la première semaine de vie.
La scintigraphie pulmonaire a une valeur prédictive négative très élevée, de l'ordre de 99 %. Chez la femme enceinte suspecte d'embolie pulmonaire, une étude a montré que la scintigraphie est normale dans près de 75 % des cas. Elle n'est pas moins irradiante pour le fœtus que l'angio-tomodensitométrie mais l'est beaucoup moins pour les seins de la mère. C'est pourquoi la scintigraphie pulmonaire garde une place prépondérante, lorsqu'elle est disponible, dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire chez la femme enceinte, surtout lorsque la probabilité clinique n'est pas forte et que la patiente n'a pas d'antécédents cardiorespiratoires.[11]
En cas de suspicion d'embolie pulmonaire avec des signes de gravité (hypotension artérielle, état de choc), l'angiotomodensitométrie et l'échographie cardiaque sont au premier plan de la prise en charge en extrême urgence en unité de soins intensifs.

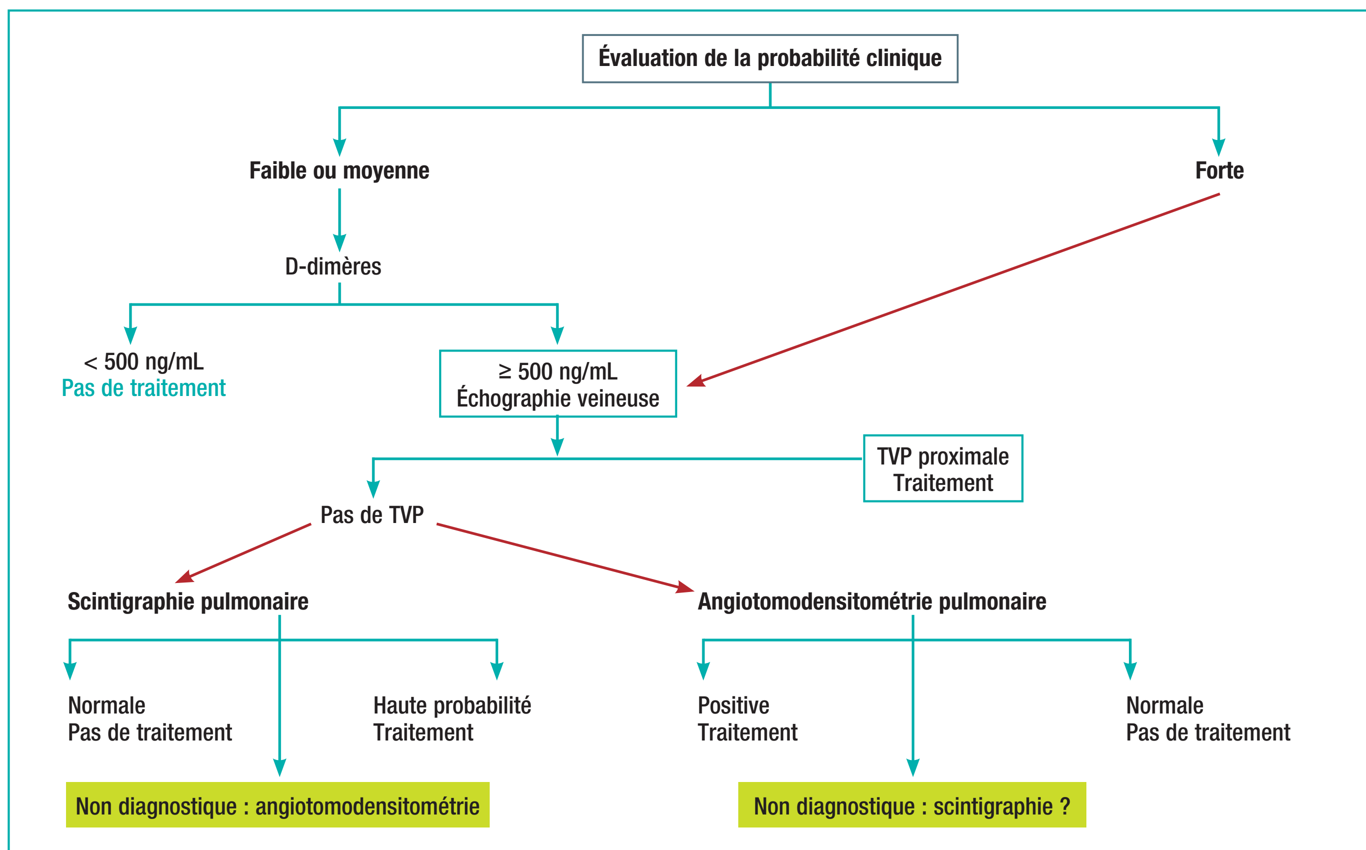


FIGURE **Arbre diagnostique en cas de suspicion d'embolie pulmonaire non grave chez une femme enceinte.**
TVP : thrombose veineuse profonde.

En conclusion, le diagnostic est primordial puisqu'une embolie pulmonaire non diagnostiquée expose la mère à un risque élevé de mortalité (25 % environ) lorsqu'elle n'est pas traitée. Néanmoins, un diagnostic posé par excès est dangereux à cause du risque d'hémorragie pour la mère et le bébé, surtout au moment de l'accouchement et en raison des conséquences de la prise en charge ultérieure de la mère : prévention de la maladie thrombo-embolique au cours d'une grossesse ultérieure, contre-indication à un traitement estrogénique.

Traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) traversent le placenta et peuvent être responsables d'embryopathie à type de microcéphalie, retard mental, hypoplasie nasale, épiphyse ponctuée, avortement spontané et retard de croissance intra-utérine, scoliose, segments proximaux des membres courts et phalanges courtes. Ils peuvent également entraîner des hémorragies, à n'importe quelle date de leur utilisation, aussi bien au niveau du fœtus que lors de l'accouchement.[12]
L'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne passent pas la barrière placentaire. L'efficacité des HBPM dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique et leurs nombreux avantages ont bien été démontrés en dehors de la grossesse. C'est pourquoi les HBPM sont l'anti-coagulant de choix pendant la grossesse.[9-10]
Les HBPM doivent être utilisées pendant la grossesse selon le schéma validé en dehors de la grossesse, en utilisant la dose habituelle, adaptée au poids de la femme lorsqu'on débute le traitement. Il n'y a pas d'étude spécifique prospective pendant la grossesse mais seulement des registres qui ont rapporté le suivi de femmes enceintes traitées par HBPM, soit à dose prophylactique (plusieurs milliers de femmes), soit à dose thérapeutique (plusieurs centaines de femmes).[10, 13, 14]
Quelques études ont évalué la pharmacocinétique des HBPM pendant la grossesse chez quelques dizaines de patientes au maximum : il a été montré que la demi-vie est discrètement diminuée au fur et à mesure de la grossesse, avec cependant une majoration du taux résiduel de l'activité anti-Xa à la 24e heure ; ces résultats sont considérés par la plupart des experts comme n'ayant pas d'application clinique. Il est donc généralement recommandé de conduire le traitement curatif par HBPM comme en dehors de la grossesse, en ayant recours à 1 ou 2 injections par jour, en fonction de l'héparine utilisée, et à un dosage adap-

TABLEAU 2

Doses recommandées d'héparine de bas poids moléculaire pour le traitement curatif d'une maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse

HBPM	Poids de la parturiente			
	< 50 kg	50-69 kg	70-90 kg	> 90 kg
Énoxaparine	40 mg, 2 fois par jour	60 mg, 2 fois par jour	80 mg, 2 fois par jour	100 mg, 2 fois par jour
Tinzaparine	175 U par kg par jour	175 U par kg par jour	175 U par kg par jour	175 U par kg par jour
Daltéparine	5 000 U, 2 fois par jour	6 000 U, 2 fois par jour	8 000 U, 2 fois par jour	10 000 U, 2 fois par jour

HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

té au poids, sans surveillance de l'activité anti-Xa (tableau 2).
Ce traitement par HBPM à dose curative doit être continué pendant toute la grossesse et 6 semaines en *post-partum*, et durer au moins 3 mois.[10]
Rappelons qu'en France l'utilisation d'une HBPM à dose thérapeutique (et à dose prophylactique pendant le 1er trimestre de grossesse) n'a pas reçu d'autorisation par l'Agence du médicament. Cependant, l'ensemble de toutes les sociétés savantes, que ce soit en France, en Europe ou aux États-Unis, recommandent l'utilisation de ce médicament. Cela doit être bien expliqué à la parturiente.
Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est extrêmement rare avec les HBPM pendant la grossesse, et apparaît entre le 5e et le 15e jour après le début du traitement. Il n'y a pas d'indication à poursuivre la surveillance systématique des plaquettes après cette période.
Le fondaparinux n'est pas recommandé du fait de l'absence d'expérience pendant la grossesse et d'un très faible passage placentaire, de même que les anticoagulants oraux directs.
La prise en charge de l'anticoagulation à dose curative lors de l'accouchement nécessite une prise en charge multidisciplinaire associant les anesthésistes, les obstétriciens et le spécialiste prenant en charge la maladie veineuse (interniste, pneumologue ou cardiologue).
En fonction de la gravité de l'événement thromboembolique survenu pendant la grossesse, et sa date, une éventuelle fenêtre thérapeutique de 24 à 36 heures est discutée, elle permet d'arrêter les HBPM, de réaliser une rachianesthésie et de déclencher l'accouchement en condition favorable. Dans d'autres cas, cette fenêtre thérapeutique n'est pas possible, et un relais par héparine non fractionnée peut être décidé, afin d'arrêter le moins longtemps possible l'héparine pendant l'accouchement.[10]
Le port de mi-bas de compression est recommandé en cas de thrombose veineuse profonde comme en dehors de la grossesse.
La warfarine ne passe pas dans le lait maternel et est donc l'anticoagulant de choix en *post-partum*.
Le traitement thrombolytique d'une embolie pulmonaire grave pendant la grossesse est réservé aux embolies pulmonaires massives entraînant un état de choc. Une dizaine de cas traités par l'altéplase sont rapportés dans la littérature.[15]

Traitement anticoagulant prophylactique

Le port de chaussettes de compression est recommandé pendant la grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement chez toutes les femmes ayant des antécédents thromboemboliques veineux, ainsi qu'un traitement prophylactique par HBPM (ou héparine non fractionnée en cas de contre-indication) pendant les 6 semaines après l'accouchement.
En dehors de ces cas, les indications d'un éventuel traitement anticoagulant pendant la grossesse sont controversées et les recommandations sont toujours de faible niveau, étant donné l'absence d'études prospectives. Bien que les complications hémorragiques d'un traitement anticoagulant préventif par HBPM pendant la grossesse soient exceptionnelles, la balance bénéfices-risques doit toujours être expliquée et discutée avec la parturiente.
Certaines indications sont acceptées par la plupart : femme enceinte ayant plusieurs antécédents thromboemboliques (≥ 2), ou une thrombophilie complexe, ou un antécédent thromboembolique idiopathique ou survenu sous contraceptif estrogénique ou pendant une grossesse. Dans ces cas, une anticoagulation préventive par HBPM est recommandée dès le début de la grossesse, pendant toute sa durée et en *post-partum* (6 semaines).[5,10]
Les femmes traitées par AVK pour une maladie veineuse thromboembolique avant la grossesse et nécessitant une anticoagulation au long cours doivent être traitées par une HBPM à dose curative jusqu'à l'accouchement. Le traitement par AVK peut être repris en *post-partum* en l'absence de contre-indication.[5,10]
Malgré l'absence d'études ayant évalué l'efficacité de la prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique dans cette situation, le *Royal College Royal of Obstetricians and Gynaecologists* et l'*American College of Chest Physicians* recommandent l'utilisation d'une anticoagulation prophylactique après les césariennes pendant au moins une semaine mais sans durée optimale évaluée.[5-10]

Conclusion

L'embolie pulmonaire est la 2e cause de décès maternel en France. Pour diminuer cette mortalité, potentiellement évitable, une bonne compréhension de l'utilisation et des indications des anticoagulants par les obstétriciens est nécessaire, ainsi que l'amélioration de la prise en charge diagnostique. •

POUR LA PRATIQUE

▸▸ L'embolie pulmonaire est la 2e cause de décès maternel en France.

▸▸ Aucun examen complémentaire à visée diagnostique n'est contre-indiqué en cas de suspicion d'embolie pulmonaire chez une femme enceinte.

▸▸ Le traitement anticoagulant d'une maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse repose sur les HBPM à dose curative.

▸▸ Ce traitement par HBPM doit durer pendant toute la grossesse, et 6 semaines en *post-partum*, pendant au moins 3 mois.

▸▸ Les indications du traitement anticoagulant préventif restent discutées. Elles reposent plus sur l'histoire clinique de la parturiente que sur la thrombophilie biologique.

▸▸ Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour discuter des modalités de l'accouchement.

RÉFÉRENCES

1. **Saucedoa M, Deneux-Tharauxa C, Bouvier-Collea MH,** pour le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2007-2009. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2013;42:609-12.
2. **Marik PE, Plante LA.** Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2025-33.
3. **Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M.** Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2009;375:500-12.
4. **Brenner B.** Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004;114:409-14.
5. **Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L.** Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College Royal of Obstetricians and gynaecologists Green-Top Guideline 2009;37a. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg37areducingriskthrombosis.pdf
6. **Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al.** for the RIETE investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2007;97:186-90.
7. **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29:2276-315.
8. **Cook JV, Kyriou J.** Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. BMJ 2005;331:350.
9. **Greer IA, Thomson AJ.** The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperum. Royal College Royal of Obstetricians and gynaecologists Green-Top Guideline 2007;37b. Reviewed 2010. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg37b_230611.pdf
10. **Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al.** VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed), American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e691S-736S.
11. **Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS.** Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
12. **Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al.** Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemost 2006;95:949-57.
13. **Greer IA, Nelson-Piercy C.** Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401-7.
14. **Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al.** Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:293-9.
15. **Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E.** Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis 2006;21:271-6.

RÉSUMÉ Maladie veineuse thromboembolique et grossesse

L'embolie pulmonaire est une des premières causes de décès maternel dans les pays développés. La grossesse est associée à un état d'hypercoagulation, majoré principalement par les thrombophilies familiales et la période du post-partum surtout lors d'un accouchement par césarienne. Le diagnostic est essentiel et repose sur une stratégie comparable à celles validées en dehors de la grossesse, aucun examen n'étant contre-indiqué pendant la grossesse. Cette stratégie repose sur l'évaluation de la probabilité clinique de façon empirique, le dosage plasmatique des D-dimères. En cas de dosage positif (ou de probabilité clinique élevée), un écho-Doppler veineux des membres inférieurs doit être réalisé ; si celui-ci ne montre pas de thrombose veineuse profonde proximale, une angiotomodensitométrie pulmonaire ou une scintigraphie pulmonaire doivent être réalisées. Le traitement repose sur les héparines de bas poids moléculaire, il doit être maintenu jusqu'à 6 semaines après l'accouchement, pour une durée totale minimale de 3 mois. Le traitement prophylactique doit être décidé au cas par cas en fonction des antécédents et des facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique de la patiente.

SUMMARY Venous thromboembolism during pregnancy

Pulmonary embolism is one of the most common cause of maternal death in developed countries. Pregnancy is associated with a hypercoagulable state, increased especially in patients with thrombophilia. The post-partum period is the period carrying the highest risk of venous thromboembolism, especially after caesarean delivery. The diagnosis is essential, applying strategies validated in the non-pregnant population, as none of the diagnostic tests is contra-indicated during pregnancy. These strategies use a combination of empirical evaluation of clinical probability, D-Dimer measurement. In case of positive D-Dimer testing (or high clinical probability), ultrasonography of the legs should be performed first; if there is no proximal deep vein thrombosis, pulmonary CT scan or lung scan should be performed. Low molecular weight heparin is the treatment of choice until 6 weeks after the delivery, for a minimal total duration of 6 months. The prophylaxis must be individually decided according to histories and risk factors of the patient.

F. Parent déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Bayer et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par cette même entreprise.
R. Jovan déclare avoir été invité par GSK au Congrès européen de pneumologie 2011 et par Mundipharma au Congrès européen de pneumologie 2014.
V. Colas des Francs déclare avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Boehringer Ingelheim Pfizer (CPLF 2012), Mundi Pharma (CPLF 2013 et ERS 2014), Amgen (CPLF 2014) et Glaxo Smith Kline (CFA 2014).

Prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique

Patrick Mismetti
Laurent Bertoletti

Cette période initiale, correspondant aux 3 premiers mois suivant l'épisode aigu, a été l'objet de nombreuses études ces dernières années, que ce soit sur le plan clinique, épidémiologique et thérapeutique. Toutes ces données peuvent laisser penser à une complexité grandissante en première analyse alors qu'en fait tout va plutôt dans le sens d'une simplification.

Ce qui est nouveau

La prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique repose sur une stratification du risque évolutif des patients, que ce soit pour le lieu de prise en charge ou les traitements à prescrire.

Si les thromboses veineuses profondes sont majoritairement traitées en ambulatoire, il est aujourd'hui possible de prendre en charge les embolies pulmonaires non graves également en ambulatoire.

Les nouveaux anticoagulants oraux directs, au moins aussi efficaces et plus sûrs que le traitement conventionnel, constituent une stratégie thérapeutique reconnue par les autorités d'enregistrement et les recommandations des sociétés savantes. Deux molécules ont l'AMM en 2015, l'apixaban et le rivaroxaban.

La prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique correspond aux 3 premiers mois suivant un épisode aigu. En effet, pendant ces 3 premiers mois, la nécessité de poursuivre un traitement anticoagulant ne se discute pas, que ce soit pour les thromboses veineuses profondes proximales ou pour les embolies pulmonaires. Au-delà de cette période, il s'agit plutôt d'une stratégie de prévention secondaire (*v.* p. 208). Le traitement des thromboses veineuses profondes distales est encore discuté mais, lorsqu'il est initié, il relève des mêmes modalités qu'une thrombose veineuse profonde proximale non grave.[1, 2]

Lors de cette période initiale, il est aujourd'hui possible de stratifier les patients selon leur profil évolutif en termes de récidives de maladie veineuse thromboembolique et de mortalité précoce. Cette stratification et la simplification de la prise en charge concernent :
– l'orientation optimale des patients pour leur prise en charge clinique (surveillance continue, hospitalisation complète, ambulatoire) ;
– la prise en charge thérapeutique des patients avec des stratégies associant ou non de nouvelles molécules parentérales ou orales ne nécessitant plus de surveillance biologique.

Stratification du risque

Tableau initial

L'orientation des patients dépend de la gravité initiale de la maladie veineuse. Dans le cadre de l'embolie pulmonaire, la gravité initiale est évaluée selon trois critères :
– la présence ou non d'une instabilité hémodynamique et/ou un état de choc ;

Service de médecine vasculaire et thérapeutique, unité de recherche clinique, innovation et de pharmacologie, CIC 1408-EA 3065, université Jean-Monnet, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne Cedex 2, France.
patrick.mismetti@chu-st-etienne.fr

– le calcul d'un score clinique ou *pulmonary embolism severity index* (score PESI) simplifié ;[3]
– et enfin la présence d'un retentissement ventriculaire droit de l'embolie pulmonaire apprécié selon deux critères, un critère anatomique avec le rapport des diamètres des ventricule droit/ventricule gauche (inférieur ou supérieur à 0,9-1) et un critère biologique avec une élévation au-dessus des valeurs normales de la troponine I ou T ou du *brain natriuretic peptide* (BNP) ou du *N-terminal pro-BNP* (NT pro-BNP).[1]
On définit ainsi quatre niveaux de gravité des embolies pulmonaires :[1]
– embolie pulmonaire grave, définie par la présence d'une instabilité hémodynamique et/ou d'un état de choc ;
– embolie pulmonaire non grave définie par un score de PESI simplifié égal à 0 ; le score de PESI simplifié donne 1 point à chacun des critères suivants : insuffisance cardiaque ou respiratoire, cancer actif, âge ≥ 80 ans, saturation en 0_2 < 90 %, pression artérielle systolique < 100 mmHg, fréquence cardiaque > 110 batt/min ;
– embolie pulmonaire de gravité intermédiaire définie par une hémodynamique stable et un score de PESI simplifié ≥ 1. Cette catégorie est divisée en deux niveaux :
- gravité intermédiaire faible en l'absence de retentissement ventriculaire droit ou avec un seul des deux critères de retentissement ventriculaire droit (anatomique ou biologique) ;
- gravité intermédiaire élevée en présence des deux critères de retentissement ventriculaire droit *(v. supra)*.

Cette stratification selon la gravité est essentielle pour déterminer l'orientation des patients et la stratégie thérapeutique. Le tableau 1 en donne les grands principes.
Pour les thromboses veineuses profondes proximales, la gravité peut être appréciée selon la présence ou non de facteurs de risque indépendants de récidive et/ou de complication hémorragique dans les 3 mois qui suivent le diagnostic.[4] Ces facteurs de risque sont notamment la présence d'une thrombose veineuse profonde bilatérale, un cancer, une insuffisance rénale sévère à modérée, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un syndrome obstructif majeur.[2] Une thrombose veineuse profonde proximale grave est définie par la présence d'au moins 2 de ces facteurs. Là encore, cette stratification est utile pour l'orientation du patient et son traitement (tableau 1).

Ce qui est nouveau *(suite)*

Les AOD ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'hémostase mais sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, et un suivi régulier de la fonction rénale est nécessaire.

La place des stratégies de reperfusion dans l'embolie pulmonaire est également mieux définie, réservée en première intention aux seules embolies pulmonaires graves avec retentissement hémodynamique.

TABLEAU 1 **Stratégie de prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique en fonction du risque évolutif**

	Lieu de prise en charge		Stratégie thérapeutique	
Gravité	EP	TVP	EP	TVP
Grave	Réa USI	HC	Reperfusion + AC parentéral	non
Gravité intermédiaire élevée	USI HC	-	AC	AC
Gravité intermédiaire faible	HC	-	AC	AC
Non grave	Ambulatoire ou HCD	Ambulatoire	AC	AC

AC : anticoagulant ; **EP :** embolie pulmonaire ; **HC :** hospitalisation complète ; **HCD :** hospitalisation de courte durée ; **Réa :** réanimation ; **TVP :** thrombose veineuse profonde ; **USI :** unité de soins intensifs.

Compte tenu de leur pronostic évolutif, les thromboses veineuses profondes distales isolées, quels que soient les facteurs associés, sont à considérer de la même façon que les thromboses veineuses profondes proximales non graves.

Pronostic évolutif temporel

En dehors de la gravité du tableau initial de la maladie veineuse thromboembolique, un autre élément déterminant à prendre en compte pour la stratégie thérapeutique optimale concerne le pronostic évolutif de la maladie dans les 3 premiers mois de traitement. En effet, on peut distinguer deux périodes de traitement en fonction du risque de récidive sous traitement anticoagulant :
– une période aiguë correspondant au 1er mois de traitement où surviennent plus de 50 % des récidives annuelles ;
– une période subaiguë au-delà du 1er mois de traitement et jusqu'au 3e mois, période où surviennent 25 % des récidives annuelles.
Au total, les trois quarts des récidives surviennent dans les 3 premiers mois de traitement, confirmant la nécessité absolue de prescrire un anticoagulant durant cette période. Ces deux périodes permettent d'établir le principe général du traitement de la maladie veineuse thromboembolique.
Si la gravité des récidives est plus élevée en cas d'embolie pulmonaire initiale (les embolies pulmonaires récidivent sous la forme d'une embolie pulmonaire, les thromboses veineuses profondes récidivent sous la forme d'une thrombose veineuse profonde), l'incidence des récidives est identique, que l'épisode initial soit une thrombose ou une embolie.[2] La stratégie thérapeutique,

en dehors des embolies pulmonaires graves, est donc identique entre thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

Principe général du traitement de la phase initiale de la maladie veineuse thromboembolique

Ce principe repose sur un traitement anticoagulant intensif pendant la phase aiguë puis un traitement d'entretien au moins jusqu'au 3e mois de la prise en charge. Trois stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées :
– traitement d'attaque parentéral (héparine non fractionnée [HNF] ou héparine de bas poids moléculaire [HBPM] ou fondaparinux)[5-7] pendant au moins 5 jours, avec un relais (chevauchement) par un antagoniste de la vitamine K (AVK) ;
– traitement d'attaque parentéral [HNF ou HBPM ou fondaparinux) pendant au moins 5 jours, puis passage à une dose d'entretien d'anticoagulant oral direct (AOD) sans chevauchement entre les deux types de traitement. Les AOD développés selon cette stratégie sont le dabigatran (Pradaxa) ou l'édoxaban (Lixiana) ;[8, 9]
– traitement avec d'emblée une dose d'attaque d'AOD, puis passage dans un 2e temps à une dose d'entretien ; les AOD développés selon cette stratégie sont le rivaroxaban (Xarelto, dose d'attaque de 15 mg x 2/j pendant 21 jours, puis dose d'entretien de 20 mg x 1/j) et l'apixaban (Eliquis, dose d'attaque de 10 mg x 2/j pendant 7 jours, puis dose d'entretien de 5 mg x 2/j).[10, 11]

Stratégies thérapeutiques

Traitements anticoagulants parentéraux

Parmi les traitements anticoagulants parentéraux aujourd'hui disponibles, les HBPM ont été comparées à l'HNF dans de nombreuses études, et plusieurs méta-analyses de ces études ont été publiées. Par simplification, nous reprendrons l'une d'entre elles qui montre que les HBPM sont au moins aussi efficaces et sûres que l'HNF avec une tendance significative pour une réduction de la mortalité totale.[5] De plus, les HBPM sont associées à une plus grande commodité d'emploi (pas de surveillance biologique de l'hémostase) et un moindre risque de thrombopénie induite par l'héparine.

Au total, les HBPM doivent être préférées en 1re intention à l'HNF en l'absence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Le fondaparinux a été comparé aux HBPM pour les thromboses veineuses profondes proximales[6] et à l'HNF pour les embolies pulmonaires.[7] Dans les deux études, le fondaparinux s'est avéré au moins aussi efficace et sûr que les HBPM et l'HNF. Pour les mêmes raisons que pour les HBPM, le fondaparinux doit être préféré en 1re intention à l'HNF en l'absence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Ainsi, le traitement parentéral de référence de la maladie veineuse thromboembolique est représenté indifféremment par les HBPM et le fondaparinux.[1, 2] Dans les deux cas, ces traitements sont prescrits pour au moins 5 jours. En cas de forte probabilité clinique, ils peuvent être instaurés avant la confirmation diagnostique de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Les schémas posologiques de chacune des spécialités sont fournis dans le tableau 2.

TABLEAU 2 **Traitements anticoagulants (hors AOD) disponibles et posologies**

DCI	Non commercial	Posologie	Surveillance
HNF sodique IV calcique SC	Héparine Calciparine	18 U/kg/h	TCA-anti-Xa
HBPM			-
• énoxaparine	Lovenox	100 U/kg x 2/j	-
• fraxiparine	Fraxiparine	85 U/kg x 2/j	-
• daltéparine	Fragmine	100 U/kg x 2/j	-
• daltéparine cancérologie	Fragmine	200 U/kg x 1/j pendant 1 mois, puis 150 U/kg x 1/j	-
• nadroparine	Fraxodi	171 U /kg x 1/j	-
• tinzaparine	Innohep	175 U/kg x 1/j	-
Fondaparinux	Arixtra	7,5 mg x 1/j 5 mg si < 50 kg 10 mg si > 100 kg	-
Acénocoumarol	Sintrom Minisintrom	cp 4 mg cp 1 mg	INR
Fluindione	Previscan	cp 20 mg	INR
Warfarine	Coumadine	cp 2 et 5 mg	INR

Anti-Xa : activité anti-facteur X activé ; **AOD :** anticoagulant oral direct ; **cp :** comprimé ; **DCI :** dénomination commune internationale ; **HBPM :** héparine de bas poids moléculaire ; **HNF :** héparine non fractionnée ; **INR :** *international normalized ratio* ; **IV :** par voie intraveineuse ; **SC :** par voie sous-cutanée ; **TCA :** temps de céphaline activée.

Traitements anticoagulants oraux

Antagonistes de la vitamine K

Les AVK représentaient jusqu'à ce jour le traitement anticoagulant oral de référence pour la prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique. Ces médicaments doivent être prescrits en relais d'un traitement parentéral avec au moins 3 jours de chevauchement entre les deux traitements.

Compte tenu d'une extrême variabilité de réponse et d'une marge thérapeutique étroite, les AVK nécessitent une surveillance biologique régulière avec une intensité d'anticoagulation évaluée par l'*international normalized ratio* (INR) compris entre 2 et 3. Le traitement parentéral est interrompu lorsque deux INR de suite ont été supérieurs à 2. Une dose de charge en AVK est inutile et dangereuse. Afin de réduire la durée du traitement parentéral et donc le risque de thrombopénie induite par l'héparine, les AVK peuvent être débutés dès le jour de la confirmation diagnostique.

TABLEAU 3

Méta-analyse des comparaisons AOD *versus* AVK en relais traitement d'un traitement parentéral

Types d'événements	Risque relatif (IC à 95 %)
Récidives de MTEV	0,88 (0,74-1,05)
Mortalité globale	0,97 (0,74-1,14)
Hémorragies majeures	0,60 (0,41-0,88)
Hémorragies cliniquement significatives	0,38 (0,58-0,99)
Hémorragies fatales	0,36 (0,15-0,87)

AOD : anticoagulant oral direct ; **AVK :** antagoniste de la vitamine K ; **IC :** intervalle de confiance ; **MTEV :** maladie veineuse thromboembolique. D'après la réf. 13.

TABLEAU 4

Posologies des AOD pour le traitement initial de la maladie veineuse thromboembolique

DCI (nom commercial)	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien
Rivaroxaban (Xarelto)	15 mg, 2 x/j pendant 21 jours	20 mg, 1 x/j Posologie réduite à 15 mg 1 x/j si risque hémorragique particulier
Apixaban (Eliquis)	10 mg, 2 x/j pendant 7 jours	5 mg, 2 x/j
Édoxaban (Lixiana)	Traitement parentéral pendant au moins 5 jours	60 mg, 1 x/j Posologie réduite à 30 mg, 1 x/j si poids < 60 kg ou ClCr < 50 mL/mn ou coprescription avec un inhibiteur puissant de la P-gp
Dabigatran (Pradaxa)	Traitement parentéral pendant au moins 5 jours	150 mg, 2 fois x/j

AOD : anticoagulant oral direct ; **ClCr :** clairance de la créatinine ; **DCI :** dénomination commune internationale ; **P-gp :** P-glycoprotéine.

En dehors des modalités de prescription des AVK largement décrites dans la littérature même récente, il est nécessaire de souligner que plus qu'une estimation ponctuelle des INR, c'est le temps passé par le patient avec un INR entre 2 et 3 (*time in therapeutic range* [TTR]) qui apparaît comme le critère le plus pertinent pour évaluer la qualité du traitement par AVK. Les données de la littérature montrent que le rapport bénéfices/risques des AVK est optimal lorsque ce TTR est ≥ à 70 %.[12] Si cet objectif n'est pas atteint, il apparaît légitime d'envisager une alternative thérapeutique. Les différentes spécialités d'AVK sont fournies dans le tableau 2.

Anticoagulants oraux directs

Depuis les années 2010, les résultats de cinq études ayant évalué un AOD pour la prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique sont disponibles.[8-11] Tous les anticoagulants oraux directs évalués dans cette indication sont prescrits sans surveillance biologique de l'hémostase. Leur effet maximal est obtenu rapidement en 2 à 3 heures après administration orale, justifiant l'absence de chevauchement avec un traitement anticoagulant parentéral. Leur demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures, partiellement par voie rénale pour les « xabans » (rivaroxaban, apixaban, édoxaban) ou quasi exclusivement par voie rénale pour le dabigatran. Même si les résumés des caractéristiques des produits peuvent être discordants, il faut considérer qu'une insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min est une contre-indication à l'utilisation de ces AOD.

Une méta-analyse des études disponibles montre que les AOD comparés aux AVK prescrits en relais d'un traitement anticoagulant parentéral s'avèrent au moins aussi efficaces sur le risque de récidives de maladie veineuse thromboembolique et de mortalité globale mais sont associés à une réduction des risques d'hémorragie majeure, cliniquement significative, non majeure ou fatale (tableau 3).[13]

Les schémas posologiques évalués pour chacun des AOD sont fournis dans le tableau 4. En 2015, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces deux antico-agulants peuvent être prescrits d'emblée sans traitement anticoagulant parentéral d'attaque. Cependant, si une prescription d'HBPM ou de fondaparinux a été initialement faite, le passage aux AOD se fait directement sans aucun chevauchement entre les deux types de traitement. Dans le cas du dabigatran et de l'édoxaban, le traitement d'attaque par un traitement anticoagulant parentéral d'au moins 5 jours est obligatoire. Le passage du traitement parentéral aux AOD se fait également sans aucun chevauchement.

Fibrinolytiques

Un traitement par fibrinolytique est recommandé en cas d'embolie pulmonaire grave[1] ou s'aggravant secondairement. En cas d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire élevée, les fibrinolytiques s'avèrent 2 fois plus efficaces qu'un placebo mais sont associés à une augmentation significative du risque hémorragique, notamment intracérébral.[14] Cela justifie que ce traitement ne soit pas recommandé en 1re intention dans le traitement de l'embolie pulmonaire en dehors des formes graves.

Les traitements actuellement disponibles (AMM) dans cette indication sont représentés essentiellement par la streptokinase, l'urokinase et l'altéplase (Actilyse). Pour l'altéplase, deux schémas posologiques sont utilisés, soit 100 mg sur 2 heures, soit 0,6 mg/kg en bolus, sans dépasser 50 mg au total.[1]

Pour les thromboses veineuses profondes, compte tenu du risque hémorragique potentiel, les fibrinolytiques ne sont pas recommandés.

Traitements non médicamenteux

Ne sont abordés ici que les filtres caves. Ce type de dispositif

POUR LA PRATIQUE

▸▸ La prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique repose sur une stratification des patients selon la gravité de leur pathologie :

– les embolies pulmonaires non graves peuvent être suivies totalement ou très rapidement en ambulatoire ; à l'opposé, les embolies graves sont placées en soins intensifs puisqu'elles requièrent une stratégie de reperfusion, le plus souvent par fibrinolytiques ;

– les embolies pulmonaires dites de gravité intermédiaire, les plus fréquentes, sont suivies en hospitalisation complète ;

– les thromboses veineuses profondes étant majoritairement traitées en ambulatoire, il est nécessaire d'identifier les patients les plus graves relevant d'une prise en charge hospitalière ; une fois identifié le lieu optimal de prise en charge, deux stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui possibles, comprenant à chaque fois un traitement d'attaque puis un traitement d'entretien :

• soit un traitement d'attaque par anticoagulant parentéral (HBPM) ou fondaparinux, de préférence à l'HNF) prescrit pendant au moins 5 jours et relayé par un traitement d'entretien par AVK (INR entre 2 et 3) avec un chevauchement d'au moins 72 heures ;

• soit un traitement d'attaque par une dose intensive d'AOD (rivaroxaban 15 mg, 2 fois par jour pendant 21 jours, ou apixaban 10 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours) puis un traitement d'entretien à posologie réduite (rivaroxaban 20 mg, 1 fois par jour, ou apixaban 5 mg, 2 fois par jour).

▸▸ Avec les AOD, aucune surveillance biologique de l'hémostase n'est requise. Cependant, l'éducation des patients à leurs pathologie et traitement demeure indispensable pour minimiser les risques, notamment hémorragiques.

n'est recommandé en pratique qu'en cas de maladie veineuse thromboembolique avec une contre-indication absolue à un traitement anticoagulant. S'il s'agit d'une contre-indication temporaire, un filtre retirable est préféré à un filtre cave permanent.[1, 2]

Une indication plus discutable concerne les récidives de maladie veineuse thromboembolique sous traitement anticoagulant bien conduit. En effet, la multitude de solutions thérapeutiques aujourd'hui disponibles rend souvent préférable de changer de médicament plutôt que d'envisager une interruption partielle de la veine cave par un filtre.

Populations particulières

En cas de maladie veineuse thromboembolique associée à un cancer actif (diagnostic anatomopathologique datant de moins de 6 mois ou métastatique ou sous traitement), la prise en charge initiale de la maladie thromboembolique relève d'un traitement par HBPM tout au long des 3 mois :[2]

– soit par tinzaparine, 175 U/kg, 1 fois par jour ;

– soit par daltéparine, 200 U/kg, 1 fois par jour pendant 1 mois, puis 150 U/kg, 1 fois par jour.

En cas d'obésité morbide et en l'absence d'insuffisance rénale sévère, le fondaparinux à la posologie de 10 mg, 1 fois par jour, est une option particulièrement utile et commode parmi les anticoagulants parentéraux car les présentations galéniques des HBPM obligent à doubler le nombre d'injections.[15] Pour les anticoagulants oraux, nous n'avons pas encore de données publiées pour évaluer l'efficacité des AOD dans cette population.

Surveillance biologique

Biologie de l'hémostase

Une surveillance de l'hémostase est obligatoire pour le suivi des AVK (INR) et de l'HNF (temps de céphaline activée [TCA] ou activité anti-Xa).

Pour les HBPM, le fondaparinux et les AOD, aucune surveillance biologique de l'hémostase n'est recommandée. Cependant, des mesures d'activité ou de concentration sont possibles, mais l'interprétation des résultats est complexe compte tenu de la variabilité des valeurs observées. Ainsi, ces mesures sont-elles généralement réservées à la prise en charge des accidents hémorragiques majeurs et aux indications de gestes invasifs en urgence.

Autres surveillances biologiques

Les HBPM, le fondaparinux et les AOD étant contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), une estimation de la fonction rénale est indispensable en début de traitement. Compte tenu de la possible évolution de la fonction rénale au cours du temps, une surveillance régulière de cette clairance est nécessaire, pluriannuelle si la clairance de la créatinine est d'emblée abaissée.

En raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine, une surveillance régulière de la numération plaquettaire est recommandée en cas de prescription d'HNF, 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement. Pour les HBPM, le risque de thrombopénie induite par l'héparine est plus faible que sous HNF, et la surveillance plaquettaire peut être réduite à une simple évaluation initiale, en dehors des maladies veineuses thromboemboliques postopératoires ou sur terrain cancéreux ou de

traitement héparinique récent (< 6 mois). Pour ces trois situations, le risque de thrombopénie induite par l'héparine est augmenté.[2] Pour le fondaparinux, les thrombopénies induites par l'héparine sont exceptionnelles, et une surveillance plaquettaire n'est pas recommandée.

Conclusion

La prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique est aujourd'hui parfaitement définie et permet, dans certains cas, une gestion simplifiée en ambulatoire ou après une courte hospitalisation. De plus, les stratégies thérapeutiques sont considérablement simplifiées, tant dans leurs maniements que dans leur surveillance.
Cependant, il est fondamental de rappeler que cette simplification ne veut surtout pas dire banalisation, notamment de la démarche diagnostique qui doit absolument rester optimale, de même que la surveillance des patients, leur information et leur éducation. •

RÉSUMÉ **Prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique**

La prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique correspond aux trois premiers mois de traitement. Dans la plupart des cas, les patients ayant une embolie pulmonaire sont hospitalisés, soit en réanimation pour administration d'un fibrinolytique en cas d'instabilité hémodynamique, soit en hospitalisation complète pour les embolies de gravité intermédiaire. Les embolies pulmonaires non graves peuvent être traitées en ambulatoire. À l'inverse, les patients ayant une thrombose veineuse profonde notamment proximale sont majoritairement traités en ambulatoire, et seuls les cas les plus graves sont hospitalisés. La stratégie thérapeutique est identique entre thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire avec un traitement d'attaque, soit par anticoagulant parentéral notamment par héparine de bas poids moléculaire ou fondaparinux, soit par une dose intensive d'AOD de type apixaban ou rivaroxaban. Ensuite, un traitement d'entretien est proposé, soit avec un relais par antagoniste de la vitamine K avec chevauchement d'au moins 72 heures avec le traitement anticoagulant parentéral, soit par une dose d'entretien d'apixaban ou de rivaroxaban.

SUMMARY **Initial management of venous thromboembolism**

The initial management of venous thromboembolism (VTE) corresponds to the first 3 months of treatment. Pulmonary embolism (PE) are mostly hospitalized. Serious PE associated with hemodynamic instability has to be admitted in intensive care unit due to the need for fibrinolytics. PE without any risk factor for VTE recurrences or death could be followed as outpatient. Conversely, deep vein thrombosis (DVT), including proximal DVT are not hospitalized with the exception of patients with serious risk factors. The therapeutic strategy is identical between DVT and PE treatment with an acute phase with either parenteral anticoagulants, especially low molecular weight heparins or fondaparinux, or by an intensive dose of direct oral anticoagulant such as rivaroxaban or apixaban. Then maintenance therapy has to be prescribed either with vitamin K antagonists with overlapping parenteral anticoagulants for at least 72 hours, or with a maintenance dose of apixaban or rivaroxaban.

RÉFÉRENCES

1. **Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:3033-73.
2. **Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al.** Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. J Mal Vasc 2010;35:127-36.
3. **Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al.** Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:41-8.
4. **Trujillo-Santos J, Herrera S, Page A, et al.** Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE registry. J Vasc Surg 2006;44:789-93.
5. **Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM.** Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1999;130:800-9.
6. **Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al.** Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2004;140:867-73.
7. **The Matisse investigators.** Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1695-702.
8. **Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al.** Treatment of acute venous thromboembolism with Dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129:764-72.
9. **The Hokusai-VTE investigators.** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406-15.
10. **Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al.** Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled anaysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis Journal 2013;11:21.
11. **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.** Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.
12. **Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al.** Oral anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e44S-e88S.
13. **Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV.** Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2014;12:320-8.
14. **Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.** Fibrinolysis for patients with intermediate risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370:1402-11.
15. **Davidson BL, Buller HR, Decousus H, et al.** Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. J Thromb Haemost 2007;5:1191-4.

P. Mismetti déclare des interventions ponctuelles pour Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer Ingelheim et Daiichi Sankyo.
L. Bertoletti déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Bayer, Daiichi-Sankyo, Leo-PHARMA, Pfizer et Sanofi ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Bayer.

Y a-t-il encore une place pour l'héparine non fractionnée dans la maladie thromboembolique veineuse ?

Guy Meyer

Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique a vu apparaître de nombreuses molécules ces 30 dernières années ; des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) au fondaparinux jusqu'au développement récent des inhibiteurs directs oraux des facteurs Xa et IIa.[1] Chacune de ces étapes a permis une simplification du traitement et, au moins pour les HBPM et les nouvelles molécules orales, une amélioration de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi en comparaison avec l'ancienne association de l'héparine non fractionnée et des antagonistes de la vitamine K (AVK). Dans ces conditions, reste-t-il des indications pour l'héparine non fractionnée, molécule vieille de plus de 100 ans, difficile à manier et qui nécessite une surveillance biologique étroite et comporte un risque de thrombopénie virtuellement éliminé avec les médicaments plus récents ?
Les HBPM et les anticoagulants oraux directs, pour la chirurgie orthopédique de la hanche et du genou, ont maintenant pris une place quasiment exclusive dans la prévention des complications thromboemboliques postopératoires, notamment du fait d'une meilleure tolérance. En milieu médical, les HBPM ont également pris une place quasi exclusive dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, probablement du fait de leur administration en une prise quotidienne, alors qu'aucune étude n'a formellement démontré leur supériorité par rapport à l'héparine non fractionnée dans cette circonstance ; leur avantage en termes de sécurité étant au mieux anecdotique.[2]
Toutes les nouvelles molécules, héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux et anticoagulants oraux directs, partagent la même contre-indication absolue, l'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min calculée par la formule de Cockcroft et Gault, quand elles sont employées à posologie curative. Dans cette circonstance, force est de recourir à l'héparine non fractionnée (*v.* tableau) même si celle-ci est également associée à de plus nombreuses complications hémorragiques en présence d'une insuffisance rénale. Aucune donnée prospective n'autorise à employer les autres molécules à des doses plus faibles ou en adaptant la posologie à un paramètre de l'hémostase de type activité anti-Xa pour les HBPM.
La deuxième indication résiduelle de l'héparine non fractionnée dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse est constituée par les circonstances à haut risque hémorragique ; suites immédiates de chirurgie ou de traumatisme et reprise d'un traitement après hémorragie. L'héparine non fractionnée n'est pas associée à un moindre risque hémorragique que les autres molécules ; les méta-analyses les plus récentes indiquent au contraire un avantage pour les HBPM.[1] L'héparine non fractionée a toutefois des propriétés pharmacologiques intéressantes dans ces circonstances, sa demi-vie, beaucoup plus courte que celle des héparines de bas poids moléculaire, du fondaparinux et des anticoagulants oraux directs, est particulièrement adaptée. De plus, l'existence d'un antidote spécifique, le sulfate de protamine, beaucoup moins efficace avec les HBPM, permet d'obtenir une réversion de l'anticoagulation particulièrement rapide et utile en cas de saignement grave.
En revanche, la prise en charge des récidives thromboemboliques sous traitement adapté, qui fait encore souvent appel à l'héparine non fractionnée, souvent considérée comme le traitement de référence, n'a aucune justification. Si la récidive survient sous antagonistes de la vitamine K, il faut rechercher un cancer sous-jacent et remplacer ces molécules par une HBPM ; si au cours d'un cancer, la récidive survient sous HBPM, il faut augmenter sa posologie de 20 %. •

RÉFÉRENCES

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e195S-226S.

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

TABLEAU — Indications de l'héparine non fractionnée dans la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique

Maladie veineuse thromboembolique	Indications de l'héparine non fractionnée
Prévention de la maladie – médicale – chirurgicale	Insuffisance rénale sévère* et poids < 80 kg
Traitement de la maladie	Insuffisance rénale sévère Circonstance à haut risque hémorragique

* Clairance à la créatinine < 30 mL/min selon Cockcroft et Gault.

Évaluation pour un traitement à domicile de l'embolie pulmonaire

Guy Meyer

Si le traitement ambulatoire de la majorité des thromboses veineuses profondes est maintenant la règle, il n'en va pas encore de même pour l'embolie pulmonaire, et cela pour au moins deux raisons : le diagnostic de l'embolie pulmonaire est souvent complexe et fait appel dans de nombreux cas à des examens de radiologie tels que la tomodensitométrie ou la scintigraphie qui imposent d'adresser le malade dans une structure hospitalière où au moins un de ces examens est disponible en permanence ; contrairement à la thrombose veineuse dont le pronostic est excellent, sauf pathologie associée sévère, l'embolie pulmonaire comporte un risque d'aggravation secondaire et de décès non négligeable.
De nombreuses études se sont attachées à l'estimation du pronostic et du risque de complication grave de l'embolie pulmonaire. Un score de risque fondé sur des données cliniques simples (*v.* tableau)[1] permet de sélectionner des malades à faible risque de décès et de complication grave ; dans ce cas, selon les récentes recommandations de la Société européenne de cardiologie, il est inutile de doser les biomarqueurs, et la majorité de ces malades peuvent être traités en ambulatoire ou après une hospitalisation de courte durée (*v.* figure).[2] Plusieurs cohortes rapportent le devenir de ces malades à faible risque quand ils sont hospitalisés moins de 24 heures. À trois mois, le risque de récidive thromboembolique est de 1,7 %, celui des hémorragies majeures de 0,97 % et celui de la mortalité de 1,9 %.[3] Ces résultats ont été obtenus par des équipes spécialisées, chez des patients sélectionnés de façon attentive et dans le cadre de cohortes prospectives reposant sur un protocole rigoureux de sélection et de suivi des malades. Un essai de petite taille a confirmé ces résultats ; des malades à faible risque de complication y avaient été randomisés pour être hospitalisés ou pris en charge de façon ambulatoire après une hospitalisation de moins de 24 heures. Les résultats en termes de récidives thromboemboliques, d'hémorragies et de décès étaient comparables dans les deux groupes.[3]
Il semble toutefois prématuré de mettre cette stratégie en pratique sans avoir dans un premier temps organisé le parcours de soins de ces malades. Il faut en effet que le diagnostic de l'embolie pulmonaire soit confirmé par une équipe expérimentée, il faut évaluer la gravité, choisir le traitement le plus adapté, évaluer le rapport bénéfices/risques du traitement et l'utilité d'une enquête étiologique, assurer l'éducation thérapeutique, indispensable même avec les nouveaux anticoagulants, et organiser le suivi du patient. Enfin, il ne faut pas sous-estimer le besoin de réassurance du malade face au diagnostic d'embolie pulmonaire. Mieux vaut recourir à une brève hospitalisation pour prendre en compte ces divers aspects plutôt que de précipiter une sortie dès le service des urgences sans que le parcours de soins ait été défini. Ce type de prise en charge nécessite également une coopération étroite entre médecine hospitalière et médecine de ville. Une consultation spécialisée est généralement utile pour juger de la durée optimale du traitement, qui reste un des aspects les plus délicats de la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique.
Quand les cavités cardiaques droites sont dilatées sur la tomodensitométrie ou quand le score clinique suggère un risque élevé de complication, l'hospitalisation doit rester la règle, ce qui ne dispense évidemment pas des précautions décrites précédemment. Dans ce cas, selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, il est nécessaire de doser les biomarqueurs, troponine ou *brain natriuretic peptide* (BNP)

TABLEAU
Score de gravité clinique de l'embolie pulmonaire *(simplified pulmonary severity index)*

Âge > 80 ans	1
Cancer	1
Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	1
Fréquence cardiaque > 110 batt/min	1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	1
Saturation artérielle en oxygène < 90 %	1

Quand le score est = 0, le malade est à faible risque (risque de décès à 1 mois : 2,1 %).
Quand le score est ≥ 1, le malade est à haut risque (risque de décès à 1 mois : 14 %).
D'après la réf. 1.

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

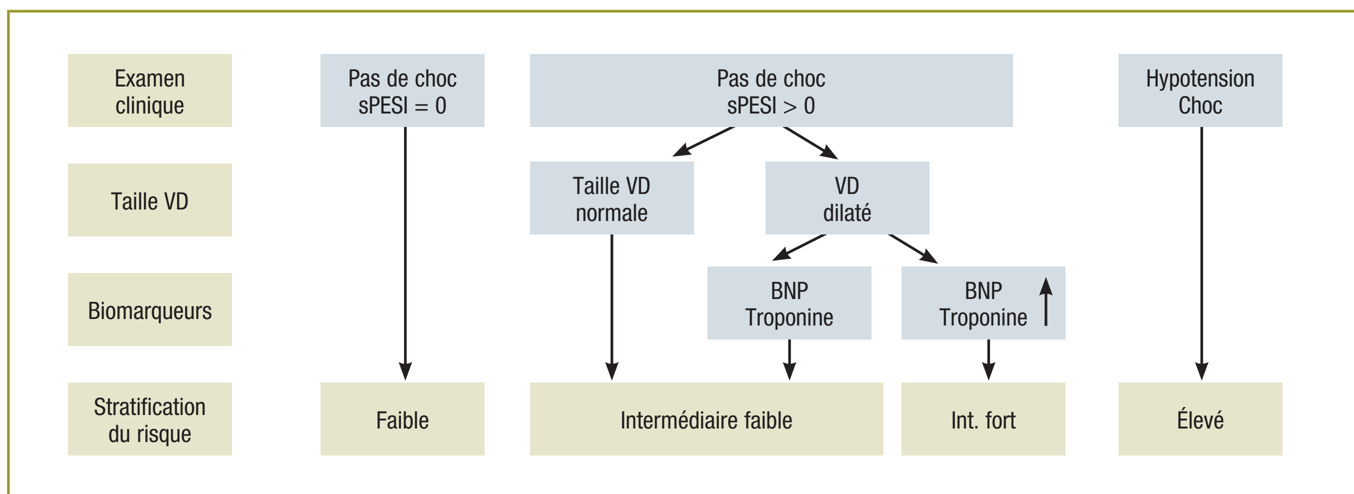


FIGURE **Stratification du risque de l'embolie pulmonaire selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie.**
BNP : *brain natriuretic peptide* ; **sPESI :** *simplified pulmonary severity index* ; **VD :** ventricule droit.

pour estimer le pronostic de façon plus précise et décider du lieu de la prise en charge hospitalière : service de soin classique ou unité de surveillance continue ; les malades qui ont des cavités droites dilatées et des biomarqueurs élevés ayant un risque plus élevé de complications.[2]

Enfin, en dehors des scores de gravité, de la tomodensitométrie et des biomarqueurs, un certain nombre d'éléments propres au malade tels que les pathologies associées, le risque hémorragique, les conditions sociales et l'intensité des douleurs, doivent également être pris en compte pour décider du lieu de la prise en charge de l'embolie pulmonaire. •

RÉFÉRENCES

1. **Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al.** Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med 2010;170:1383-9.
2. **Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014;35:3033-69.
3. **Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV.** Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. Eur Respir J 2012;42:134-44.
4. **Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al.** Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:41-8.

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.



Les cliniques d'anticoagulation

Claire Bal dit Sollier, Ludovic Drouet

Le traitement par les antagonistes de la vitamine K (AVK) est caractérisé par la variabilité de la réponse intra- et interindividuelle : de petits changements d'apport, d'absorption, de métabolisme de l'AVK et des vitamines K et de la fonction hépatique entraînent des modifications de synthèse de facteurs de coagulation sous forme active. Équilibrer un traitement ne se résout pas en augmentant la dose quand l'*international normalized ratio* (INR) baisse et vice versa ! Certains pays l'ont compris très tôt, comme les Scandinaves ou les Néerlandais, et ont confié cette activité à des structures spécifiques, les cliniques d'anticoagulation, d'autres ont partiellement intégré dans leur système de soins et pour d'autres comme la France les cliniques d'anticoagulation ne sont qu'anecdotiques.
Ces cliniques fonctionnent différemment dans les pays où elles existent, mais globalement elles prennent en charge le traitement anticoagulant des patients après sa prescription par un médecin spécialiste ou généraliste. Les cliniques d'anticoagulation néerlandaises prennent en charge plus de 90 % de la population des patients anticoagulés, organisant l'éducation thérapeutique et son suivi, la prise de sang pour les contrôles d'INR, l'adaptation des doses d'AVK aux conditions médicales du patient et à son INR, et décident de la date du prochain contrôle. Ces cliniques s'appuient sur des outils informatiques dédiés : base de données des patients mais aussi logiciel d'aide à la prescription ; en effet, l'intégration des antériorités du patient dans ces algorithmes améliore la qualité de la prescription par rapport à l'intuition du prescripteur.[1]

CREATIF, clinique d'anticoagulation d'Île-de-France, hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10, France.
ludovic.drouet@lrb.aphp.fr

Disparités européennes

Les évaluations publiées montrent unanimement que la prise en charge par une clinique d'anticoagulation permet d'obtenir un équilibre de l'anticoagulation par AVK mesuré par le temps passé dans la zone cible de l'INR (TTR) meilleur que par tout autre moyen[2] (sauf pour l'automesure et l'automanagement, réservés à certaines catégories de patients, qui demandent une éducation thérapeutique poussée et qui aboutissent à une qualité de l'anticoagulation similaire à celle obtenue par les cliniques d'anticoagulation).
Les traitements anticoagulants ne sont pas pris en charge en France comme dans les pays limitrophes (*v.* figure). Les cliniques d'anticoagulation gèrent la majorité des INR en Scandinavie et aux Pays-Bas, entre un tiers et un quart en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni. En Allemagne, c'est au cabinet du médecin que le patient est prélevé pour ses contrôles d'INR (dans certains cas, l'INR y est mesuré sur sang capillaire) donc tout est centralisé par le médecin. En France, tout est délégué : les laboratoires d'analyses médicales privés font les prélèvements, mesurent l'INR et en transmettent les résultats au patient et/ou à ses médecins. En Allemagne, il y a environ 10 % de patients en automesure ; en France, elle n'est remboursée que pour les enfants !
Dans les 10 dernières années, les essais pivots de phase III des nouveaux anticoagulants oraux directs les ont comparés au traitement de référence par AVK : les résultats des bras AVK par pays sont très proches dans chacune des études. Le temps passé dans la zone cible varie entre 40 % dans les pays où il est le plus mauvais et 80 % dans les pays où il est le meilleur. La France ne fait pas mieux que 60 % du temps dans la zone cible ; la situation est pourtant embellie par rapport à la réalité, les investigateurs principaux de chaque pays ayant choisi les meilleurs centres de leur pays !
En pratique, en France, le temps passé dans la zone cible de l'INR est inférieur à 50 % et quelquefois encore plus faible même chez des patients institutionnalisés. Dans ces bras AVK, l'incidence des événements thrombotiques comme hémorragiques est directement liée à la valeur du TTR. Les données de la littérature (venant de ces essais et des nombreuses études qui ont évalué la question) montrent que le bénéfice des traitements AVK n'est vraiment significatif que si le TTR est supérieur à 65 ou 70 % et que pour chaque diminution de 7 % du temps passé dans la zone cible le risque hémorragique d'un traitement chronique augmente de 1 % en valeur absolue.

N'existe-t-il vraiment pas de cliniques d'anticoagulation en France ?

La première initiative a été celle de Toulouse qui a pris exemple sur les cliniques italiennes et a mis en place une clinique expérimentale qui a dû s'accommoder des spécificités françaises. Le système de soins italien est différent : il y a peu de laboratoires d'analyses médicales en ville, donc les INR sont faits dans les cliniques d'anticoagulation hospitalières auxquelles les médecins traitants délèguent l'anticoagulation. La clinique d'anticoagulation toulousaine a pris en charge l'éducation thérapeutique des patients et s'est insérée entre le laboratoire d'analyses médicales de ville qui continuait à faire les INR et le médecin traitant qui conservait pour cette activité le contact direct avec son patient.
Plusieurs cliniques se sont ouvertes ensuite (Dôle, Saint-Étienne, Rouen...), et une évaluation a été faite au début des années 2000 qui n'a pas réussi à démontrer un bénéficie significatif, probablement en partie en raison de la lourdeur du système français. Depuis, ces cliniques d'anticoagulation ont adopté un fonctionnement plus direct avec le patient, et un état des lieux publié en 2013 a montré qu'elles arrivaient à un temps passé dans la zone cible supérieur à 70 %.[3]
À la fin des années 1990, une clinique d'anticoagulation s'est organisée en Île-de-France qui a choisi de fonctionner avec un contact direct entre la clinique et les patients. Le schéma de fonctionnement est fondé sur la télémédecine. Pour inclure un patient, il faut : qu'un médecin en fasse la demande, que le médecin traitant et le patient soient d'accord, qu'un dossier médical simplifié soit constitué. Le patient fait ses INR au(x) laboratoire(s) de son choix, mais aux dates

prévues par la clinique d'anticoagulation.
Le laboratoire adresse le résultat de l'INR par voie télématique à la clinique d'anticoagulation. À la clinique, un médecin, au vu du dossier et du résultat en s'aidant d'un logiciel d'aide à la prescription, choisit la dose et la date du prochain contrôle. Les recommandations sont communiquées le jour même au patient par téléphone par une secrétaire spécialement formée, avec une confirmation écrite. Si la situation n'est pas simple, si la secrétaire le juge nécessaire ou si le patient le demande, le contact est fait par un médecin de la clinique. Le médecin référent est également tenu au courant de l'adaptation du traitement. Le système de gestion des INR par la clinique fait que si le patient ne fait pas son INR au jour programmé, il est rappelé.
La deuxième fonction de la clinique d'anticoagulation est l'éducation thérapeutique et l'aide à l'observance. L'éducation thérapeutique, seule phase de contact physique du patient avec la clinique d'anticoagulation se déroule sous forme d'ateliers dispensés en ville. Si au cours du suivi on se rend compte que le patient a perdu ses acquis ou s'il en fait la demande, des séances supplémentaires d'éducation en groupe ou en individuel lui sont proposées. La troisième fonction de la clinique d'anticoagulation est une fonction de recours d'abord pour les patients et pour les médecins des patients suivis par la clinique, mais aussi pour les professionnels de santé qui, en dehors de la clinique d'anticoagulation, ont une question sur l'indication, la prescription, le suivi ou la surveillance d'un traitement antithrombotique. Cette ligne directe fonctionne 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7.*

Les cliniques d'anticoagulation ont-elles encore un avenir avec l'arrivée des anticoagulants oraux directs ?

On peut être certain que oui :
– le nombre de patients sous AVK va diminuer, chaque médecin en aura peu ou pas dans sa patientèle et perdra l'expérience qu'il a du suivi et de l'adaptation des traitements AVK, et devra donc les confier à une structure spécialisée ;
– par nature, les cliniques d'anticoagulation sont dédiées aux anticoagulants et même de plus en plus aux antithrombotiques et, même si les anticoagulants oraux directs (AOD) sont d'utilisation plus simple que les AVK, leur usage n'est pas sans difficulté ;
– les AOD ont des risques inhérents à leur nature : une mauvaise observance augmente à la fois le risque de complication hémorragique et le risque de récidive thrombotique. Il faut donc mettre en place des moyens d'améliorer l'observance adaptés au profil des patients ; les cliniques d'anticoagulation sont à même de prendre en charge l'éducation thérapeutique et l'aide à l'observance des patients ;
– la prescription des AOD peut poser des questions d'indication, de suivi d'adaptation, de choix des associations : les cliniques d'anticoagulation sont également des structures de recours pour cette fonction. •

* Cette clinique est le CREATIF, Centre de référence et d'éducation des antithrombotiques d'Île-de-France. http://ghparis10.aphp.fr/centres-expert/centre-de-reference-deducation-des-antithrombotiques-dile-de-france-creatif/

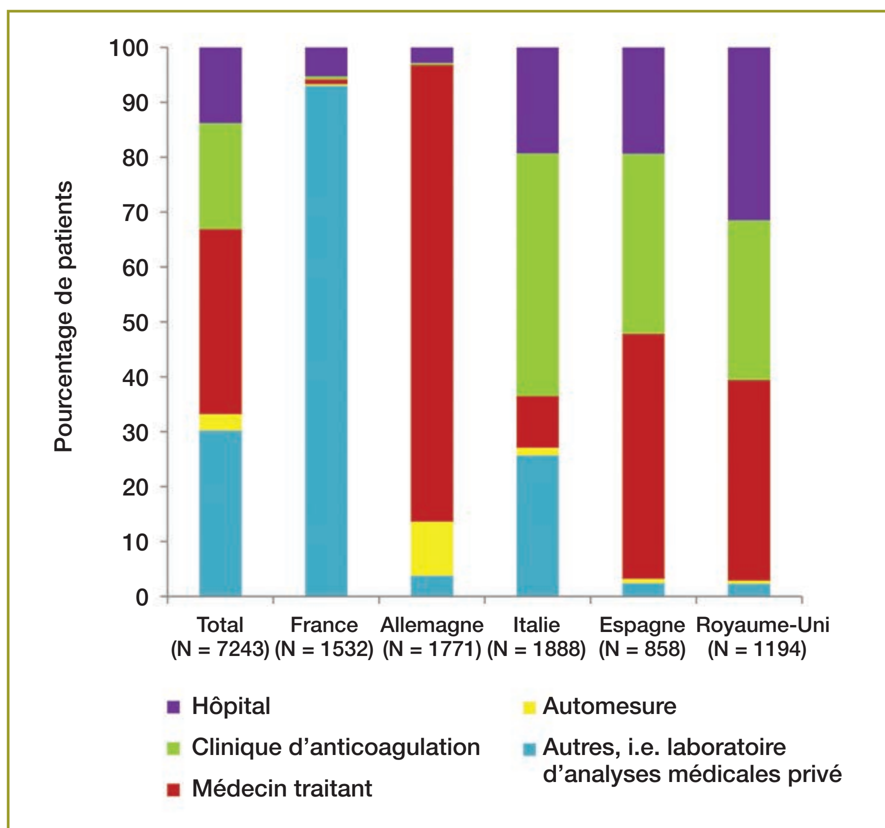


FIGURE **Structures gérant les INR.** Le registre PREFER in AF illustre la disparité des pratiques du suivi des INR en Europe (Le Heuzey JY, et al. ESC 2013).

RÉFÉRENCES

1. Van Leeuwen Y, Rombouts EK, Kruithof CJ, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Improved control of oral anticoagulant dosing: a randomized controlled trial comparing two computer algorithms. J Thromb Haemost 2007;5:1644-9.
2. Mearns ES, White CM, Kohn CG, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J 2014;12:14.
3. Mahé I. Anticoagulant clinics in France? Which usefulness now and for the future? Rev Med Interne 2013;34:513-4.

Claire Bal dit Sollier déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
Ludovic Drouet déclare participer occasionnellement à des boards/réunions propres nationaux et internationaux pour Sanofi, BMS-Pfizer, Bayer, Lilly-Daiichi, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo ; donner occasionnellement des conférences pour Sanofi, BMS-Pfizer, Lilly-Daiichi, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Servier, GSK, Merck-Serono, The Medicines Company, Daiichi Sankyo, Aspen, LFB Biomédicaments ; participer à des études pharmacologiques sponsorisées par Sanofi, Lilly-Daiichi, The Medicines Company ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Daiichi Sankyo, Sanofi, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca.

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr









Prise en charge des thromboses veineuses superficielles

Paul Frappé*, **, ***
Laurent Bertoletti*, **, #
Nathalie Moulin **, #
Hervé Décousus*, **, #

La prise en charge de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs a été récemment modifiée. Moins connue que la thrombose veineuse profonde, elle nécessite une attention particulière, afin de savoir la reconnaître, d'en poser le diagnostic, et de proposer au patient une prise en charge et un suivi adaptés.

Ce qui est nouveau

Près d'un patient sur 4 ayant une thrombose veineuse superficielle a une thrombose veineuse profonde associée et près de 5 % une embolie pulmonaire symptomatique concomitante.

Près de 10 % des patients ayant une thrombose veineuse superficielle sans thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire concomitantes ont des complications à 3 mois.

Un traitement par fondaparinux 2,5 mg pendant 45 jours est efficace dans la prise en charge de la thrombose veineuse superficielle isolée mesurant plus de 5 cm.

Est-ce fréquent ? Est-ce grave ?

Alors que la prévalence de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs était auparavant estimée comme deux fois plus fréquente que la thrombose veineuse profonde, elle a été récemment précisée dans l'étude STEPH, étude réalisée en soins primaires par les médecins généralistes du bassin stéphanois.[1] Tous âges confondus, sa prévalence a été mesurée à 0,6 cas pour 1 000 habitants et par an, et augmente avec l'âge.[1] Elle est donc aussi fréquente que l'embolie pulmonaire.

La thrombose veineuse superficielle n'est pas aussi bénigne que longtemps supposé. Un quart des patients ayant une thrombose veineuse superficielle ont une thrombose veineuse profonde associée, et 5 % une embolie pulmonaire concomitante.[2, 3] Une thrombose veineuse superficielle initialement isolée, c'est-à-dire sans thrombose veineuse profonde ni embolie pulmonaire concomitante, entraîne elle-même 8 % de complications dans les 3 mois, de type extension ou récidive de thrombose veineuse superficielle (5 %), ou thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire symptomatique (3 %).[2, 3]

Comment prévenir la thrombose veineuse superficielle ?

La prévention primaire passe par la prévention des facteurs de risque. En plus de la présence de varices, les facteurs de risque sont ceux de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire : sexe féminin, âge supérieur à 60 ans, antécédents

* Inserm, CIE3, 42055 Saint-Étienne, France ; ** EA3065, université Jean-Monnet, PRES de Lyon, 42023 Saint-Étienne, France ; *** Département de médecine générale, université Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France ; # Service de médecine vasculaire et thérapeutique, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France.
paul.frappe@univ-st-etienne.fr
herve.decousus@chu-st-etienne.fr

de thrombose veineuse superficielle ou profonde ou embolie pulmonaire, de chirurgie récente ou de vol prolongé récent, surpoids, grossesse, traitement hormonal, présence d'un cancer évolutif, d'une maladie auto-immune ou d'une thrombophilie connue.[2, 3]

Quand évoquer une thrombose veineuse superficielle ?

La thrombose veineuse superficielle se manifeste par un cordon induré palpable douloureux, un œdème, une rougeur et une chaleur locale en regard d'un trajet veineux superficiel (fig. 1).[4]
La prévention secondaire, qui vise à diminuer la gravité de la maladie, consiste à ne pas négliger ces symptômes et à rechercher systématiquement la présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire concomitante.
Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués devant un tableau de thrombose veineuse superficielle. Si la rougeur est au premier plan, évoquer l'érysipèle. Si l'œdème est au premier plan, il peut révéler une lymphangite, une insuffisance cardiaque, une hépatopathie, une insuffisance rénale ou un syndrome néphrotique. Dans un contexte post-traumatique, on pense à une contracture ou une déchirure musculaire. Si la douleur est chronique avec des symptômes augmentés en fin de journée, une insuffisance veineuse peut être évoquée. Enfin, un kyste poplité peut donner des symptômes dans le mollet, lorsqu'il se rompt.

Comment établir le diagnostic ?

Le tableau clinique ne permet pas d'évaluer la position et l'étendue de la thrombose veineuse superficielle, ni son association à une thrombose profonde. Une échographie Doppler est indiquée devant toute suspicion de thrombose veineuse superficielle afin de confirmer le diagnostic, de préciser l'étendue du thrombus et sa distance par rapport à la jonction saphéno-fémorale, et de rechercher une thrombose veineuse profonde associée.
Aucun bilan étiologique n'est recommandé de façon systématique en cas de thrombose veineuse superficielle isolée. La recherche d'une pathologie sous-jacente (cancer, maladie auto-immune, thrombophilie…) peut cependant se discuter lorsque la thrombose survient sur une veine non variqueuse, chez un sujet jeune ou en cas de récidive.

Quel traitement proposer ?

La prescription d'un traitement anticoagulant dépend de la localisation de la thrombose, et de l'existence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire associée (fig. 2).


© Coll. F. Becker

FIGURE 1 Présentation clinique d'une thrombose veineuse superficielle. D'après la réf. 4.

En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire associée, un traitement anticoagulant curatif est indiqué ; un accord professionnel propose de traiter de la même façon les thromboses veineuses superficielles isolées situées à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.
Lorsque la thrombose veineuse superficielle est isolée, située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale, et mesure plus de 5 cm de long, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique ou le fondaparinux (2,5 mg/j) peuvent être prescrits pendant 45 jours (grade 2B),[5] avec une préférence pour le fondaparinux *(American College of Chest Physicians)*.
Ces recommandations reposent sur l'étude européenne CALISTO, qui a montré un effet important et durable du fondaparinux sur les événements thromboemboliques sans majoration du risque hémorragique.[6] La durée recommandée est de 45 jours, car tous les essais réalisés sur des périodes plus courtes ont noté un effet rebond à l'arrêt du traitement.[7]
Les antalgiques oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) locaux, ainsi que les gels héparinés ont montré une efficacité sur la douleur. La contention élastique n'a pas fait preuve d'efficacité mais reste recommandée en l'absence de contre-indications (traumatisme grave des membres inférieurs, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). La chirurgie, enfin, n'est pas recommandée en première intention.[5]

Quel suivi pour le patient ?

La prévention des complications et rechutes passe d'abord par l'éducation thérapeutique du patient, à qui l'on explique que le

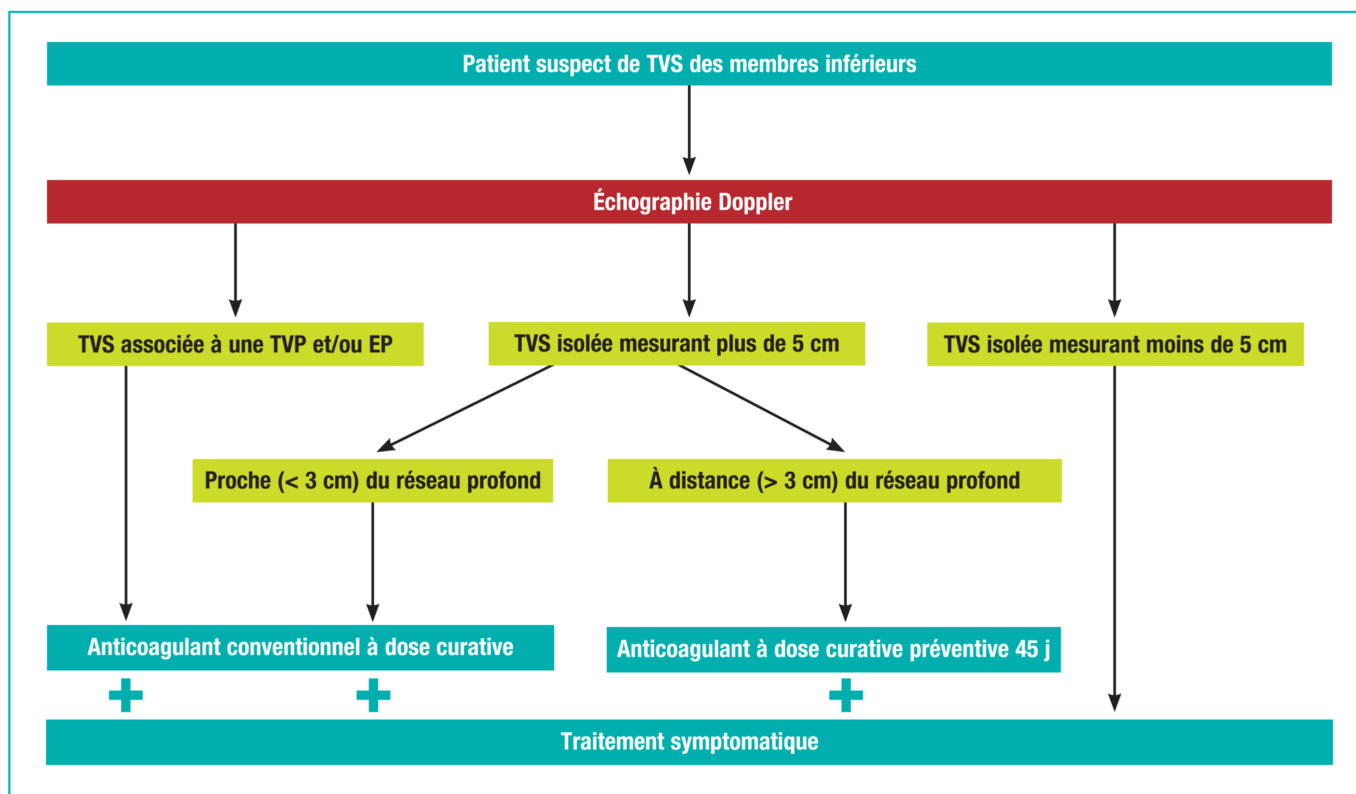


FIGURE 2 Prise en charge d'une suspicion de thrombose veineuse superficielle.
EP : embolie pulmonaire ; **TVP** : thrombose veineuse profonde ; **TVS** : thrombose veineuse superficielle.

fondaparinux comme les HBPM s'administrent par voie sous-cutanée profonde, au niveau de la ceinture abdominale antéro- et postérolatérale, en alternant côté droit et côté gauche. L'auto-injection est d'autant plus encouragée qu'elle n'affecte pas l'observance et que la durée de traitement est longue (45 jours). Une surveillance par écho-Doppler systématique n'a pas montré d'amélioration sur la détection du risque et de la survenue de complications, le suivi échographique apparaît donc inutile sauf en cas d'aggravation symptomatique ou d'apparition de nouveaux symptômes.[8] Enfin, les consignes utiles au patient sont le repérage des signes d'hémorragie et de thrombose ainsi que la mise en garde contre les interactions médicamenteuses potentielles.

Dernier volet de la prévention, la prévention quaternaire a pour objet de prévenir la surmédicalisation. Poursuivre nos anciennes habitudes de prescriptions s'avère aujourd'hui potentiellement délétère pour le patient. Dans l'étude POST réalisée en France en 2010, 63 % des patients ayant une thrombose veineuse superficielle ont reçu une HBPM à dose curative et 17 % un antagoniste de la vitamine K.[2] Le traitement systématique de toute thrombose veineuse superficielle par fondaparinux a été discuté.[9] Les recommandations américaines suggèrent de cibler les patients à qui proposer un traitement anticoagulant, en identifiant les situations les plus à risque : thrombose veineuse superficielle étendue ou située au-dessus du genou, thrombose de la grande veine saphène, symptômes sévères, antécédents de thrombose veineuse superficielle/profonde/embolie pulmonaire, et chirurgie récente.[5] Ce ciblage des patients à traiter est encouragé par la Haute Autorité de santé, qui note que l'efficacité du fondaparinux a été démontrée dans une population particulière, excluant les patients insuffisants rénaux, ceux ayant des antécédents de cancer actif ou de thrombophilie, et les femmes enceintes.[10]

Conclusion

Face à un tableau évocateur de thrombose veineuse superficielle, la réalisation systématique d'un écho-Doppler permet de confirmer le diagnostic et de rechercher une thrombose veineuse profonde associée. Lorsque la thrombose veineuse superficielle est isolée, un traitement anticoagulant à dose préventive pendant 45 jours peut être proposé au patient. Il n'existe pas encore d'études permettant de guider la prise en charge des thromboses veineuses superficielles dans certaines populations, telles que les femmes enceintes ou les patients atteints de cancer. •

POUR LA PRATIQUE

▸▸ La thrombose veineuse superficielle n'est pas bénigne : 23 % des patients ont une thrombose profonde concomitante, 4 % une embolie pulmonaire, et 8 % des complications dans les 3 mois.

▸▸ Les facteurs de risque de thrombose veineuse superficielle sont les facteurs de thrombose auxquels s'ajoute la présence de varices.

▸▸ Devant toute suspicion, réaliser une écho-doppler pour confirmer le diagnostic et rechercher une thrombose veineuse profonde associée.

▸▸ Si la thrombose veineuse superficielle est associée à une thrombose profonde ou une embolie pulmonaire, ou si elle est proche de la jonction saphéno-fémorale, le traitement est celui de la thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire.

▸▸ Si la thrombose veineuse superficielle est isolée et mesure plus de 5 cm, proposer un traitement par fondaparinux ou HBPM. Ce traitement peut se discuter en raison de son prix. S'il est prescrit, il doit durer 45 jours sinon rien.

▸▸ Si la thrombose superficielle est isolée et mesure moins de 5 cm, proposer des bas de contention +/- AINS.

RÉSUMÉ **Prise en charge des thromboses veineuses superficielles**

Les études épidémiologiques récentes ont mis en évidence la potentielle gravité de la thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs. L'examen clinique et l'écho-Doppler font le diagnostic et définissent la prise en charge thérapeutique. En cas de thrombose veineuse superficielle associée à une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire objectivement confirmée, une anticoagulation curative est indiquée. En cas de thrombose veineuse superficielle isolée de plus de 5 cm, le fondaparinux à dose préventive peut être proposé pendant 45 jours.

SUMMARY **Superficial vein thrombosis management**

Recent epidemiological studies have highlighted the potential severity of superficial vein thrombosis of the lower limbs (SVT). Diagnosis is based on clinical and Doppler ultrasonography evaluation, and define its therapeutic management. If SVT is associated with objectively confirmed deep vein thrombosis or pulmonary embolism, curative anticoagulation is indicated. If SVT is isolated and measured over 5 cm long, prophylactic dosage of fondaparinux may be provided for 45 days.

P. Frappé et N. Moulin déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
L. Bertoletti déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Bayer, Daiichi-Sankyo, Leo-PHARMA, Pfizer et Sanofi ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Bayer.
H. Décousus déclare des interventions ponctuelles pour GSK et Aspen et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par ces mêmes entreprises.

RÉFÉRENCES

1. **Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, et al.** Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. J Thromb Haemost 2014;12:831-8.
2. **Decousus H, Quéré I, Presles E, et al.** Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med 2010;152:218-24.
3. **Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, et al.** Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. Thromb Haemost 2011;105:31-9.
4. **Bertoletti L, Frappé P, Leizorovicz A, et al.** Épidémiologie et traitement des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. Rev Prat 2011;61:1244-8.
5. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.** Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141):e419S-94S.
6. **Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al.** Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med 2010;363:1222-32.
7. **Prandoni P, Tormene D, Pesavento R.** High vs low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:1152-7.
8. **Quenet S, Laroche JP, Bertoletti L, et al.** Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. J Eur Soc Vasc Surg 2012;43:233-7.
9. **Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL.** Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. Chest 2012;141:321-9.
10. **Haute Autorité de santé.** Arixtra 2,5 mg. Synthèse d'avis de la Cwommission de la transparence, 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/arixtra_22_06_2011_synthese_ct-9676.pdf

En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr









Traitement au long cours de la maladie veineuse thromboembolique

Guy Meyer*
Francis Couturaud**

La durée du traitement de la maladie thromboembolique veineuse constitue probablement l'aspect le plus difficile de sa prise en charge. Après la période initiale de traitement de 3 à 6 mois, le clinicien peut schématiquement être confronté à trois types de situations.

Dans la maladie thromboembolique veineuse, trois situations doivent être distinguées dans la discussion de poursuivre un traitement après la période initiale de 3 à 6 mois :
– la maladie thromboembolique est provoquée par un facteur de risque transitoire majeur (chirurgie notamment) ;
– la thrombose complique l'évolution d'un cancer ;
– la maladie thromboembolique est provoquée par un facteur de risque mineur ou survient sans facteur précipitant identifiable.

Dans le premier cas, le risque de récidive est faible et il est inutile de poursuivre le traitement. Dans le deuxième, il faut poursuivre le traitement jusqu'à la rémission du cancer en raison du risque persistant de récidive. La décision est beaucoup plus difficile pour les formes non provoquées qui ont également un potentiel de récidive important à l'arrêt du traitement. Dans cette circonstance, de nombreux arguments plaident pour l'abandon des traitements d'une durée définie de plus de 6 mois et le choix doit se faire entre un traitement de 3 ou 6 mois et une anticoagulation au long cours. L'identification des malades à faible risque de récidive parmi ceux qui ont eu un premier épisode thromboembolique non provoqué constitue un enjeu majeur pour ne pas leur imposer une anticoagulation à vie inutile.

La grande majorité des essais qui ont cherché à définir la durée optimale du traitement anticoagulant ont inclus des malades ayant une thrombose veineuse profonde et des malades ayant une embolie pulmonaire, toujours minoritaires. Les résultats, en termes de récidive et de létalité, sont habituellement considérés de manière globale, si bien que les recommandations sur la durée du traitement sont les mêmes pour les thromboses veineuses

Ce qui est nouveau

Dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée, il n'y a plus de place pour les traitements d'une durée définie de plus de 6 mois.

Dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée, le choix doit se faire à 6 mois entre l'arrêt du traitement et sa prolongation indéfinie.

Quand un traitement est poursuivi au long cours, son indication doit être réévaluée régulièrement.

En dehors des rares déficits en antithrombine et du syndrome des antiphospholipides, le bilan de thrombophilie ne modifie pas la durée du traitement de la maladie veineuse thromboembolique.

Comparée aux anticoagulants, l'aspirine a une efficacité limitée dans la prévention des récidives thromboemboliques veineuses.

* Service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité ; Inserm UMRS 970 ; CIC 1418, GIRC Thrombose, Paris, France.
** Centre hospitalo-universitaire de Brest, université de Bretagne occidentale, département de médecine interne et pneumologie, EA 3878, CIC Inserm 1412, Brest, GIRC Thrombose, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

TABLEAU 1

Risques relatifs de récidives et d'hémorragies sous traitement anti-thrombotique prolongé par rapport au groupe contrôle. Études ayant suivi les malades jusqu'à la fin de la période thérapeutique

	Récidive RR (IC à 95 %)	Hémorragie majeure RR (IC à 95 %)	Hémorragie significative RR (IC à 95 %)
AVK	0,12 (0,09-0,38)	2,63 (1,02-6,76)	ND
Rivaroxaban	0,18 (0,09-0,39)	0,7 % *vs* 0 % (NE)	5,19 (2,3-11,7)
Dabigatran	0,08 (0,02-0,25)	0,3 % *vs* 0 % (NE)	2,92 (1,52-5,60)
Apixaban 5 mg	0,20 (0,11-0,34)	0,25 (0,03-2 ,24)	1,62 (0,96-2,73)
Apixaban 2,5 mg	0,19 (0,11-0,33)	0,49 (0,09-2,64)	1,20 (0,69-2,10)
Aspirine	0,68 (0,51-0,90)	NE	1,47 (0,70-3,08)

AVK : antagoniste de la vitamine K ; **IC :** intervalle de confiance ; **ND :** non disponible ; **NE :** non évaluable ; **RR :** risque relatif.

profondes proximales et les embolies pulmonaires. Cette approche est cohérente avec l'opinion dominante qui considère que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire ne sont que deux manifestations d'une seule entité, la maladie thromboembolique veineuse, mais elle demande probablement à être nuancée.

Maladie thromboembolique veineuse provoquée par un facteur de risque majeur transitoire

Au-delà de 3 mois, le risque de récidive thromboembolique est extrêmement faible (moins de 3 % par an) quand la maladie thromboembolique est survenue après un facteur déclenchant majeur et réversible du type chirurgie, traumatisme ou immobilisation d'un membre inférieur.[1] Dans cette circonstance, plusieurs essais montrent qu'un traitement de 3 mois réduit le risque de récidive après l'arrêt du traitement, comparé à un traitement de 4 à 6 semaines.[2] En revanche, la prolongation du traitement au-delà de 3 mois ne réduit pas significativement le risque de récidive à long terme.[2] En accord avec ces données, les recommandations françaises et internationales préconisent un traitement de 3 mois, quelles que soient la présentation (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) et la gravité de l'événement thromboembolique.[2, 3]

Maladie thromboembolique veineuse provoquée par un facteur de risque persistant

Il s'agit principalement des épisodes thromboemboliques survenant au cours d'un cancer ou d'une hémopathie maligne (*v.* p. 216). Brièvement, la persistance du cancer est associée à un risque important de récidive thromboembolique et il est recommandé, sauf circonstances exceptionnelles, de poursuivre le traitement anticoagulant tant que le cancer n'est pas en rémission et que les thérapeutiques antitumorales sont poursuivies.[2]

Maladie thromboembolique veineuse non provoquée

Sous ce vocable sont habituellement rassemblées les maladies thromboemboliques veineuses idiopathiques survenant sans aucun facteur déclenchant et celles qui surviennent en présence d'un facteur de risque mineur (contraception, traitement hormonal de la ménopause, voyages prolongés). La présence d'une thrombophilie, qui ne modifie pas sensiblement le risque de récidive, ne doit pas faire considérer un épisode thromboembolique cliniquement idiopathique comme provoqué.

La maladie thromboembolique veineuse non provoquée est caractérisée par un risque élevé de récidive à l'issue d'un traitement anticoagulant de 3 ou 6 mois. Ce risque atteint jusqu'à 10 % par an pendant la première année, puis semble diminuer pour atteindre environ 30 % au bout de 5 ans.[4, 5]

Deux types d'études se sont intéressés à la durée optimale du traitement de la maladie thromboembolique veineuse non provoquée. Un premier groupe, largement majoritaire, a comparé une thérapeutique antithrombotique – antagonistes de la vitamine K (AVK), antagonistes oraux directs (AOD) du facteur IIa ou du facteur Xa et plus récemment aspirine – à un placebo durant les 6 à 12 mois suivant la fin du traitement initial de 6 mois ; dans ces études, les malades n'étaient pas suivis au-delà de la période thérapeutique. Un second groupe d'études, beaucoup moins nombreux, a comparé un AVK à un placebo durant les 6 à 12 mois suivant la fin du traitement initial de 6 mois ; mais cette fois-ci l'ensemble des malades était suivi pendant une période de plusieurs mois après la fin de la période thérapeutique.

TABLEAU 2

Risques relatifs de récidive sous traitement anticoagulant prolongé pendant et après la période thérapeutique par rapport au groupe contrôle d'une maladie veineuse thromboembolique non provoquée. Études ayant suivi les malades après la fin de la période thérapeutique

Étude	n	Récidives sous traitement RR (IC à 95 %)	Récidives pendant la durée totale du suivi RR (IC à 95 %)
Agnelli (réf. 19)	267 (TVP)	0,36 (0,12-1,11)	0,99 (0,57-1,73)
Agnelli (réf. 20)	181* (EP)	ND	0,99 (0,45-2,16)

EP : embolie pulmonaire ; **IC :** intervalle de confiance ; **ND :** non disponible ; **RR :** risque relatif ; **TVP :** thrombose veineuse profonde ;
* Sous-groupe des embolies pulmonaires non provoquées.

TABLEAU 3

Incidence des hémorragies graves au-delà de 3 mois de traitement dans les essais randomisés utilisant un AVK avec un objectif thérapeutique conventionnel (INR 2-3)

	Âge moyen	n	Hémorragies graves* % (IC à 95 %)
Agnelli (réf. 19)	66,8	4/134	4,0 (0,1-7,9)
Agnelli (réf. 20)	62,9	3/165	3,5 (0,1-7,4)
Kearon (réf. 21)	59,0	3/79	3,8 (0,1-8,0)
Kearon (réf. 22)	57,0	8/369	0,9 (0,2-1,5)
Palareti (réf. 23)	70,1	1/103	0,7 (0,0-2,0)
Campbell (réf. 24)	58,0	5/380	5,3 (0,7-9,8)

AVK : antagoniste de la vitamine K ; **IC :** intervalle de confiance ;
INR : *international normalized ratio.*
* L'incidence des hémorragies graves est indiquée en événements pour 100 patients par année de traitement.

Dans les premiers essais, on observe une réduction du risque de récidive de 80 à 90 % avec les anticoagulants et de 35 % avec l'aspirine (tableau 1). Dans les essais qui ont suivi les malades pendant une période variable après l'arrêt des traitements (tableau 2), on observe la même réduction du risque tant que les AVK sont poursuivis, mais à l'arrêt du traitement, les récidives sont plus nombreuses dans le groupe qui a reçu le traitement prolongé si bien que la différence entre les groupes n'est plus significative en fin d'essai. Ces résultats viennent d'être confirmés par une étude multicentrique française en cours de publication. L'ensemble de ces résultats indique donc clairement que le risque de récidive est élevé pendant les 6 à 24 mois suivant la période initiale de traitement, que les anticoagulants réduisent ce risque de façon majeure, mais que prolonger le traitement pendant une durée définie de 6 à 18 mois supplémentaires ne fait que reculer les récidives sans les réduire à long terme. L'alternative est donc de traiter les malades 6 mois ou de façon indéfinie.[2]

Qu'en est-il du risque hémorragique ?

L'incidence des hémorragies graves après la période initiale de 3 ou 6 mois varie considérablement, de moins de 1 % à plus de 5 % dans les essais qui ont évalué des traitements prolongés par AVK (tableau 3). Chez les patients traités pendant au moins 6 mois, l'incidence des hémorragies graves après la période thérapeutique est estimée à 2,1 pour 100 patients/année (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,3-3,2) ; celle des hémorragies intracrâniennes à 0,23 (0,11-0,47) et celle des hémorragies fatales à 0,18 pour 100 patients/année (0,07-0,44).[6]

Balance risques-bénéfices

Si l'incidence des hémorragies graves est donc plus faible sous anticoagulant que celle des récidives thromboemboliques en l'absence de traitement, la létalité des premières est nettement plus élevée (11,0 % [4,8-13,2]) *vs* 3,6 % [1,9-5,7]).[7] De plus, alors que l'incidence des récidives diminue nettement après les deux premières années, il semble que le risque hémorragique augmente avec l'âge. Enfin, les malades inclus dans les essais de prolongation de traitement sont habituellement jeunes et exempts de facteurs de risque hémorragique, les malades traités par antiplaquettaires en sont habituellement exclus et l'*international normalized ratio* (INR) se situe dans les valeurs cibles pendant près de 70 % du temps de traitement, ce qui réduit considérablement le risque hémorragique par rapport à la pratique habituelle et favorise évidemment la prolongation du traitement. En pratique, la morbi-mortalité associée à la prolongation indéfinie du traitement après un premier épisode thromboembolique veineux risque ainsi d'être plus grande que celle de l'arrêt du traitement à 6 mois. Dans ces conditions, il importe de peser les risques de récidive et les risques hémorragiques propres à chaque malade.

Facteurs de risque de récidive

Le risque de récidive est plus élevé après un deuxième épisode thromboembolique avec un risque relatif de l'ordre de 2 par rapport à un premier épisode.[8] Il est également plus élevé chez les hommes, en cas d'excès de poids et d'obésité et de séquelles cliniques de thrombose veineuse.[8-10] Le rôle de l'âge est plus controversé. Chez les femmes, la survenue du 1er épisode sous contraception est associée à une réduction du risque de récidive à l'arrêt du traitement.

Le risque associé aux anomalies de coagulation les plus fréquentes (facteur V Leiden et facteur II G20210A) est négligeable.[8] En revanche, l'anticoagulant circulant lupique, les anticorps anticardiolipine et le déficit en antithrombine paraissent être des facteurs de risque de récidive importants.[8] Un taux élevé de D-dimères et des séquelles sur l'échographie veineuse à l'arrêt du traitement semblent également être associés à une augmentation du risque de récidive même si ces examens restent peu discriminants à eux seuls.[8]

Des scores, incorporant plusieurs de ces facteurs cliniques ou biologiques, ont été élaborés pour identifier des malades à faible risque de récidive à l'arrêt du traitement d'un premier épisode thromboembolique veineux idiopathique.[5, 9, 11] Toutefois, ces scores n'ont pas encore été validés dans des cohortes indépendantes et leur utilité n'est pas encore confirmée. D ans c ette attente, l'évaluation du risque de récidive reste essentiellement empirique.

Facteurs de risque hémorragique

Pendant les 3 premiers mois de traitement, un âge supérieur à 75 ans, une embolie pulmonaire plutôt qu'une thrombose veineuse profonde, un antécédent récent d'hémorragie majeure, une anémie, un cancer et une créatininémie supérieure à 1,2 mg/dL sont associés à un risque accru d'hémorragie majeure.[12] D'autres facteurs de risque de saignement grave ont été identifiés, il s'agit principalement des antécédents d'accident vasculaire cérébral, du diabète, de l'alcoolisme chronique et, surtout, de l'utilisation concomitante d'antiplaquettaires.[2] Enfin, les scores de risque hémorragique de la fibrillation atriale de type HASBLED, ne sont pas validés dans la maladie thromboembolique veineuse.

Faut-il traiter une embolie pulmonaire plus longtemps qu'une thrombose veineuse profonde ?

La fréquence des récidives thromboemboliques ne paraît pas plus grande après une embolie pulmonaire qu'après une throm-bose veineuse profonde. En revanche, la nature de la récidive semble être nettement influencée par la nature de l'événement initial. Les malades initialement atteints d'embolie pulmonaire récidivent beaucoup plus souvent sous forme d'une nouvelle embolie que d'une thrombose veineuse profonde ; alors que chez les malades initialement atteints de thrombose veineuse profonde, la récidive survient essentiellement sous forme d'une nouvelle thrombose veineuse profonde.

Enfin, l'incidence des embolies pulmonaires fatales après l'arrêt du traitement ne varie pas significativement selon la pathologie initiale : 3,8 % (IC à 95 % : 2,2-6,3) quand il s'agit d'une thrombose veineuse profonde isolée, 5,7 % (IC à 95 % : 1,9-15,4) pour les embolies pulmonaires isolées et 2,7 % (IC à 95 % : 0,7-9,3) pour l'association d'une embolie pulmonaire et d'une thrombose veineuse profonde symptomatiques.[13] La nature de la pathologie initiale semble donc influencer la nature de la récidive mais ne semble pas sensiblement modifier ni sa fréquence ni son pronostic.

Les inhibiteurs directs du facteur IIa et du facteur Xa modifient-ils ces données ?

Les études qui ont évalué le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban en traitement secondaire après une période de 6 mois de traitement initial (tableau 1) montrent une réduction du risque de récidive de l'ordre de 80 à 90 %, proche de celle obtenue avec les AVK.[14] Si le risque d'hémorragie majeure paraît faible, les hémorragies cliniquement significatives sont augmentées avec toutes les molécules, sauf avec l'apixaban quand il est donné à 50 % de la dose conventionnelle, soit 2,5 mg 2 fois par jour.[15] Seul le dabigatran a été comparé à la warfarine ; comme dans les études de traitement initial de la maladie thromboembolique veineuse, on constate une efficacité identique et une meilleure sécurité d'emploi du nouvel anticoagulant.[16] Si les résultats obtenus avec la posologie réduite d'apixaban sont confirmés avec une autre molécule de cette classe, cela pourrait conduire à une extension des indications de traitement au long cours dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée.

Que penser des résultats obtenus avec l'aspirine ?

Alors que l'aspirine est habituellement considérée comme un médicament mineur dans la maladie thromboembolique veineuse, deux études ont récemment montré que sa prescription au long cours à la dose de 100 mg par 24 heures après une anticoagulation initiale de plus de 6 mois réduisait significativement le risque de récidive thromboembolique (tableau 1).[17, 18] La réduction du risque n'est en revanche que de 35 %, bien moindre que celle obtenue avec les anticoagulants ; une augmentation des hémorragies (non significative dans les deux études) est également observée par rapport au groupe contrôle. Ces résultats sont donc décevants ; si un traitement antithrombotique doit être poursuivi, mieux vaut utiliser les anticoagulants, bien plus efficaces et qui ne semblent pas moins bien tolérés.

POUR LA PRATIQUE

- ▸▸ La durée du traitement des thromboses veineuses proximales et des embolies pulmonaires est identique.
- ▸▸ La durée du traitement varie avec la cause de la maladie thromboembolique.
- ▸▸ La durée minimale du traitement d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire est de 3 mois.
- ▸▸ Un premier épisode thromboembolique veineux provoqué par un facteur de risque majeur transitoire doit être traité 3 mois.
- ▸▸ Un premier épisode provoqué par un facteur de risque majeur persistant doit être traité tant que le facteur de risque persiste.
- ▸▸ Un premier épisode non provoqué doit être traité au moins 6 mois, la durée optimale doit alors être définie en fonction du risque de récidive et du risque hémorragique propre à chaque malade.

Quelle durée de traitement en pratique ?

La durée optimale de traitement semble être de 3 mois pour les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes proximales provoquées. Pour les formes idiopathiques, la durée minimale est probablement de 6 mois ; au-delà de cette durée initiale, il faut évaluer le risque de récidive, mais également le risque hémorragique propre à chaque malade. Les éléments les plus importants dans la prise de décision semblent être les données cliniques : le sexe masculin et des séquelles veineuses responsables de syndrome post-thrombotique semblent augmenter le risque de récidive. La gravité de l'épisode initial est aussi prise en compte étant donné la létalité potentielle de la récidive. Parmi les anomalies de coagulation, seul le déficit en antithrombine et le syndrome des antiphospholipides sont susceptibles de modifier la durée du traitement et il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de façon systématique pour décider de la durée du traitement.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, un groupe sollicité par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé propose un traitement de 6 mois après un premier épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire idiopathique et suggère de moduler cette durée selon la présence de facteurs de risque de récidive ou hémorragique.[3] En pratique, la prolongation au-delà de 6 mois doit être évaluée au cas par cas étant donné le risque cumulé de complication hémorragique au long cours alors que le risque de récidive se concentre pendant les premières années. Un premier épisode d'embolie pulmonaire particulièrement grave, des séquelles cliniques importantes aux membres inférieurs, un déficit en antithrombine ou un syndrome des antiphospholipides incitent à prolonger le traitement pour une durée non limitée. Enfin, les épisodes non provoqués récidivants et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique séquellaire sont clairement des indications à un traitement prolongé.

En outre, si le traitement est prolongé au-delà de 6 mois, cette décision doit être réévaluée périodiquement. Quand le traitement est arrêté au bout de 6 mois, il faut indiquer au malade qu'il existe un risque de récidive, lui en donner les symptômes et lui conseiller de signaler cet antécédent en cas de symptômes évoquant une récidive thromboembolique veineuse de façon à ce que le diagnostic de récidive ne soit pas fait avec retard et de le signaler également en cas d'hospitalisation, d'intervention chirurgicale, de grossesse ou de traumatisme d'un membre inférieur de façon à ce qu'une prophylaxie adaptée soit mise en œuvre.

A qui prescrire une compression veineuse ?

La compression veineuse au long cours ne réduit pas le risque de récidive. Des études anciennes dont la méthodologie était critiquable, semblaient indiquer une prévention partielle du syndrome post-thrombotique grâce au port d'une compression de 40 mmHg à la cheville. Ces résultats avaient été obtenus avec des mi-bas de compression ; sauf demande esthétique ou de confort, il n'est donc pas utile de faire porter une compression veineuse même quand la thrombose était proximale. De plus ces résultats anciens ont été remis en cause par une étude multicentrique récente conduite de façon beaucoup plus rigoureuse et qui n'a pas montré de bénéfice de la compression en termes de prévention du syndrome post-thrombotique.[25] En attendant plus de données sur ce sujet qui reste controversé, il semble prudent de limiter le port de la compression aux malades qui ont initialement des symptômes importants avec un risque de séquelle et de ne pas l'imposer aux patients atteints d'embolie pulmonaire qui n'ont pas de symptôme associé de thrombose veineuse ou dont les symptômes sont mineurs. •

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.
F. Couturaud déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Bayer, LéoPharma, AstraZeneka, GSK, Novartis, Intermune, Boerhingher et BMS; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par ces mêmes entreprises.

RÉSUMÉ Traitement au long-cours de la maladie veineuse thromboembolique

La durée du traitement des thromboses veineuses profondes proximales et des embolies pulmonaires est au moins égale à 3 mois. La durée optimale de ce traitement dépend alors essentiellement des circonstances étiologiques. Quand la maladie thromboembolique veineuse est provoquée par un facteur de risque transitoire majeur (chirurgie notamment), 3 mois de traitement sont suffisants. Quand elle complique l'évolution d'une pathologie chronique telle que le cancer, le traitement est habituellement poursuivi tant que cette pathologie reste évolutive. La décision est plus difficile quand la maladie thromboembolique veineuse est provoquée par un facteur de risque mineur ou survient sans facteur précipitant identifiable, le risque de récidive au-delà de 6 mois de traitement restant élevé dans cette circonstance. Les traitements de 12 à 24 mois ne font que reculer les récidives et ne sont plus recommandés. Le choix doit alors se porter entre un traitement de 6 mois et un traitement à vie en fonction des risques de récidive et de saignement propres à chaque malade.

SUMMARY Long-term treatment of venous thromboembolism

Proximal deep venous thrombosis and pulmonary embolism should be treated for at least three months. The optimal duration then depends on the cause of venous thromboembolism (VTE). When VTE is provoked by a major transient risk factor like surgery, three month treatment duration is sufficient. When VTE is provoked by a persistent major risk factor like cancer, treatment should be prolonged as long as the underlying risk-factor is present. The optimal treatment duration is more difficult to define after an episode of unprovoked VTE and when VTE is triggered by a minor risk factor like travel or oral contraceptives. In these circumstances, the risk of recurrent VTE is still high after six months of anticoagulant treatment. Prolonging the anticoagulant treatment for an additional period of 12 to 24 months after the initial period of 6 months is associated with delayed recurrences but does not reduce the overall risk of recurrent VTE. In these patients, treatment should be stopped at six months or prolonged indefinitively according to the risks of recurrence and bleeding of the patient.

RÉFÉRENCES

1. **Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C.** Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003;362:523-6.
2. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.** Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
3. **Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al.** Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. J Mal Vasc 2009;35:127-36.
4. **Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.** Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97.
5. **Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA.** Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation 2010;121:1630-6.
6. **Linkins LA, Choi PT, Douketis JD.** Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139:893-900.
7. **Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA.** Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010;152:578-89.
8. **Zhu T, Martinez I, Emmerich J.** Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:298-310.
9. **Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al.** Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ 2008;179:417-26.
10. **McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C.** Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. Lancet 2006;368:371-8.
11. **Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al.** Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost 2012;10:1019-25.
12. **Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al.** Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100:26-31.
13. **Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P.** The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2007;147:766-74.
14. **Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al.** Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5133.
15. **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.** Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.
16. **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.** Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18.
17. **Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al.** Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67.
18. **Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al.** Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367:1979-87.
19. **Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al.** Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. N Engl J Med 2001;345:165-9.
20. **Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al.** Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003;139:19-25.
21. **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999;340:901-7.
22. **Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al.** Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003;349:631-9.
23. **Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al.** D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006;355:1780-9.
24. **Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ.** Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ 2007;334:674.
25. **Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al.** Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:880-8.

Hypertension pulmonaire post-embolique

Olivier Sanchez

L'hypertension pulmonaire post-embolique est liée à la persistance et l'organisation fibreuse de caillots après une ou plusieurs embolies pulmonaires. Au décours d'une embolie pulmonaire, sa fréquence de survenue est mal connue ; elle varie de 0,4 à 9,1 % dans la littérature et est probablement située entre 2 et 3 %.[1]

Présentation clinique

Deux tableaux sont classiquement décrits. Le premier survient chez des patients ayant des antécédents thromboemboliques (75 % des cas). Après un intervalle libre variable, appelé « lune de miel », ces patients décrivent l'aggravation progressive d'une dyspnée avec des signes d'insuffisance cardiaque droite et parfois des syncopes. Cette « lune de miel » n'est pas constante et une embolie pulmonaire aiguë peut mimer la première présentation d'une hypertension pulmonaire post-embolique.[2] Dans ce cas, une importante élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs > 60 mmHg) lors du diagnostic d'embolie pulmonaire doit attirer l'attention et inciter à recontrôler l'échocardiographie après 3 mois de traitement anticoagulant curatif.

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire post-embolique peut également être fait à l'occasion du bilan étiologique d'une hypertension pulmonaire chez un patient avec ou sans antécédent thromboembolique veineux.

Diagnostic

Le dépistage fait appel à l'échocardiographie qui montre des signes d'hypertension pulmonaire (dilatation du ventricule droit, élévation de la PAPs). La scintigraphie pulmonaire est l'examen de référence ; elle montre des défects perfusionnels systématisés habituellement bilatéraux sans anomalie ventilatoire associée (fig. 1C). Avec une sensibilité supérieure à 96 %, une scintigraphie normale permet d'exclure le diagnostic d'hypertension pulmonaire post-embolique contrairement à une tomodensitométrie thoracique normale qui a une sensibilité insuffisante (51 %).[3] Une confirmation par cathétérisme cardiaque droit est toujours indispensable et retrouve une hypertension pulmonaire précapillaire (PAP moyenne ≥ 25 mmHg et PAP d'occlusion

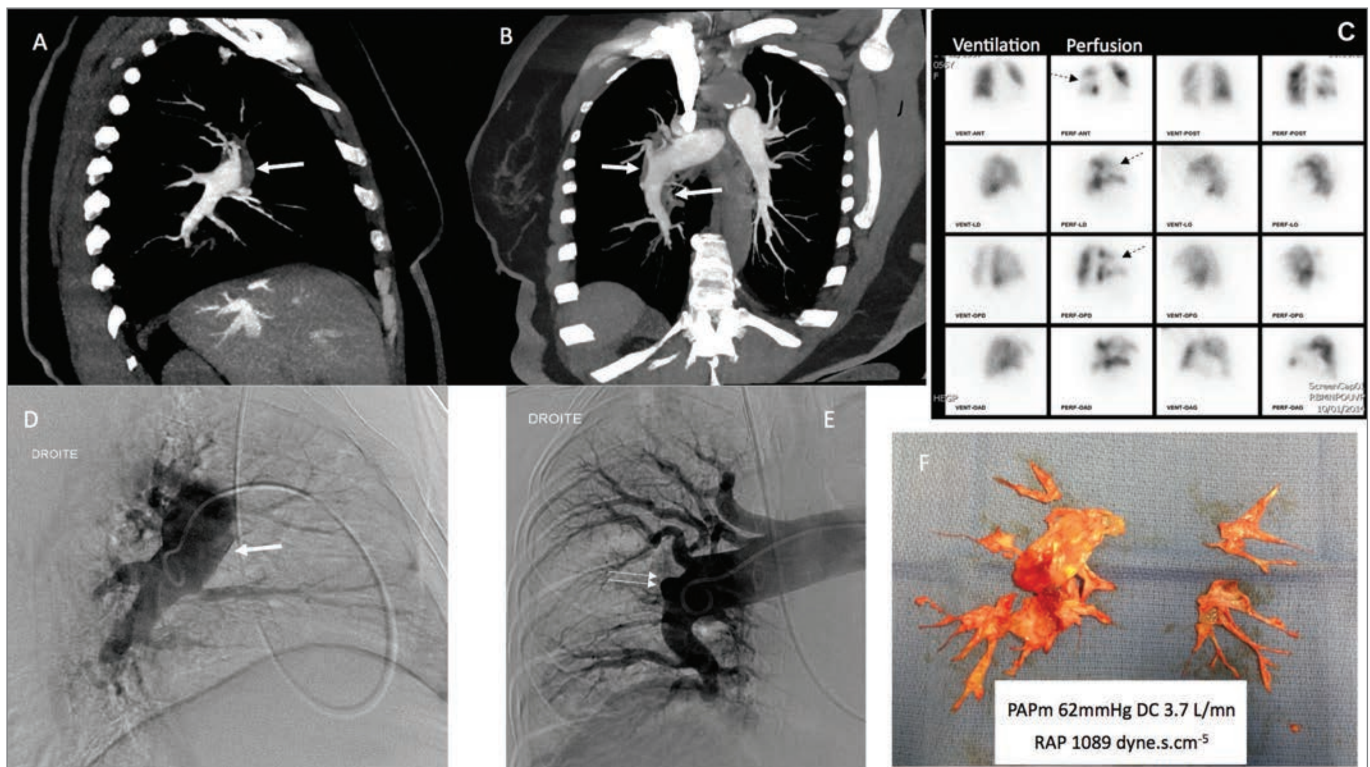


FIGURE 1 **Imagerie chez la même patiente ayant une hypertension pulmonaire post-embolique sévère.**
La scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion **(C)** met en évidence de multiples défects perfusionnels (- - -➤) sans anomalie ventilatoire en regard. L'angiographie pulmonaire de face droite **(E)** montre un *poutching defect* (⇉) et le profil droit **(D)** montre une irrégularité et une rectitude de la paroi artérielle pulmonaire en rapport avec des thrombus marginés (←) notamment au niveau du tronc intermédiaire artériel pulmonaire droit visibles sur l'angio-tomodensitométrie **(A et B)**. Cette patiente a subi une endartérectomie pulmonaire qui a permis de retirer un important matériel fibreux prédominant à droite **(F)**, clichés aimablement fourni par le Dr Sacha Mussot et le Pr Élie Fadel, centre chirurgical Marie-Lannelongue.
DC : débit cardiaque ; **PAPm :** pression artérielle pulmonaire moyenne ; **RAP :** résistance artérielle pulmonaire.

< 15 mmHg).[4] La mise en évidence d'images thrombotiques chroniques sur l'angiographie pulmonaire et/ou l'angio-tomodensitométrie thoracique est nécessaire (fig. 1A à 1E).[4]

Traitement

En l'absence de traitement, le pronostic de l'hypertension pulmonaire post-embolique est sombre (survie à 5 ans de 10 à 30 %). Le traitement anticoagulant oral par un antagoniste de la vitamine K (*international normalized ratio* [INR] entre 2 et 3) permet d'éviter les récidives thromboemboliques mais ne modifie pas l'évolution de la maladie. L'hypertension pulmonaire post-embolique est la seule forme curable d'hypertension pulmonaire grâce à l'endartérectomie pulmonaire. L'évaluation de l'opérabilité est donc une étape cruciale de la prise en charge qui doit avoir lieu dans un centre de référence (fig. 2).[4] Elle consiste à extraire de chaque artère pulmonaire et de ses branches de division, le matériel fibreux à l'origine de l'obstruction anatomique (fig. 1F). La mortalité péri-opératoire est de 4,7 % et la mortalité à 1 an est de 7 %.[5] À plus long terme, la survie à 2 et 3 ans est respectivement de 91 % et 89 %. Près de 40 % des patients ne sont pas opérables, en raison soit d'une trop grande distalité des lésions obstructives, soit de comorbidités importantes.[6] Seuls trois essais randomisés contrôlés ont évalué l'efficacité et la tolérance des traitements antihypertenseurs pulmonaires (bosentan, sildénafil…).[7-9] Seule l'étude CHEST1 a démontré l'efficacité du riociguat, un stimulateur de la guanylate soluble impliquée dans la synthèse du second messager du monoxyde d'azote (NO), le GMPc, comparativement au placebo[9] Il s'agit du seul traitement approuvé chez les patients inopérables ou avec une hypertension pulmonaire post-embolique persistante malgré la chirurgie. L'angioplastie pulmonaire est une nouvelle technique qui permet de dilater les artères pulmonaires et d'en améliorer la circulation. Les résultats publiés sont prometteurs mais la place de cette technique demeure incertaine. Elle ne doit en aucun cas se substituer à la chirurgie qui reste le traitement de référence.[4] En cas d'échec du traitement médical, la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire est la seule alternative chez les patients jeunes (< 60 ans) sans comorbidités importantes.

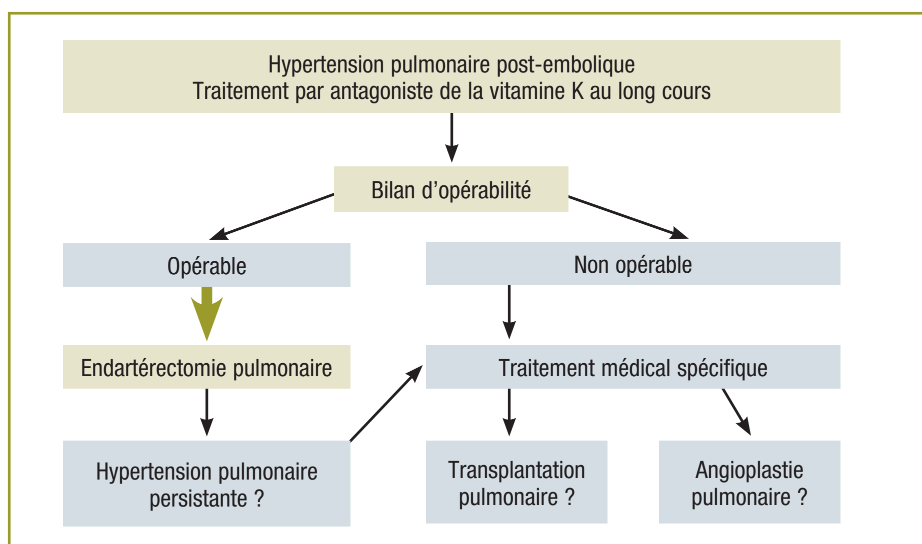


FIGURE 2 **Algorithme de prise en charge thérapeutique d'un patient avec une hypertension pulmonaire post-embolique confirmée.** Adaptée de la réf. 4.

Conclusion

L'hypertension pulmonaire post-embolique est une affection sévère, probablement sous-diagnostiquée, dont la prise en charge thérapeutique s'est considérablement améliorée. L'endartérectomie pulmonaire est le traitement de référence et la seule option curative. Le riociguat est le seul médicament antihypertenseur pulmonaire ayant démontré son efficacité dans cette indication et représente une alternative chez les patients inopérables. Enfin, l'angioplastie pulmonaire est une nouvelle technique prometteuse qui nécessite une évaluation rigoureuse chez certains malades inopérables. •

RÉFÉRENCES

1. **Lang IM, Madani M.** Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2014;130:508-18.
2. **Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al.** Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014;112:598-605.
3. **Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al.** Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680-4.
4. **Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D92-9.
5. **Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al.** Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:702-10.
6. **Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124:1973-81.
7. **Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:2127-34.
8. **Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al.** Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2008;134:229-36.
9. **Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al.** Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-29.

O. Sanchez déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises Bayer, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Actelion, Portola, GSK et Novartis, et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Actelion, GSK, Bayer et Chiesi.

Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité ; service de pneumologie et soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP ; Inserm UMR 970 ; GIRC Thrombose, 75015 Paris, France.
olivier.sanchez@egp.aphp.fr









Maladie veineuse thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer

Guy Meyer

La maladie veineuse thromboembolique est une des complications les plus fréquentes au cours du cancer. Si des facteurs de risque spécifiques à cette population ont été mis en évidence, la place de la prophylaxie prolongée n'est pas encore clairement définie en raison du nombre élevé des malades à traiter pour éviter une thrombose dans une population peu sélectionnée.

Ce qui est nouveau

Les HBPM sont poursuivies sans relais oral pendant au moins 3 à 6 mois quand la thrombose survient au cours d'un cancer.

Un score de prédiction des thromboses validé est disponible pour les patients atteints de cancer.

Le traitement préventif au long cours par HBPM permet de réduire significativement les thromboses au cours du cancer, mais le nombre de malades à traiter est trop important pour mettre ce traitement en œuvre.

Les embolies pulmonaires découvertes de façon fortuite doivent être traitées comme celles qui sont découvertes à l'occasion de symptômes.

Le traitement de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer repose sur l'utilisation prolongée des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), au moins pendant les 3 à 6 premiers mois, mais cette thérapeutique n'est encore pas administrée dans un nombre significatif de cas. Le choix du traitement ultérieur ne repose pas sur des bases solides et doit être individualisé.

Physiopathologie

La compression, voire l'envahissement du réseau veineux profond par la tumeur ainsi que les interventions chirurgicales sont des causes évidentes de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Les cellules tumorales et les cellules du stroma tumoral activent la coagulation en exprimant le facteur tissulaire dont la liaison au facteur VII aboutit à la synthèse de fibrine.[1] Les chimiothérapies peuvent favoriser les thromboses en modifiant le phénotype des cellules vasculaires endothéliales pour les rendre susceptibles de favoriser la coagulation. Le risque de thrombose est particulièrement élevé au cours des traitements associant thalidomide ou lénalidomide et chimiothérapie ou dexaméthasone lors du traitement du myélome et au cours des traitements par sels de platine.[2, 3] Le bévacizumab, mis en cause dans les premiers essais, ne semble finalement pas augmenter de façon sensible le risque de maladie veineuse thromboembolique.[4]

Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique au cours des cancers

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique varie de 0,5 à 20 % au cours des cancers ; elle est probablement proche de 10 %.[5] Le risque varie avec la nature du cancer, la thrombose veineuse étant particulièrement fréquente au cours des cancers du pancréas, des lymphomes, des cancers du tube digestif, de l'ovaire et du poumon ; son stade, la maladie veineuse thromboem-

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr

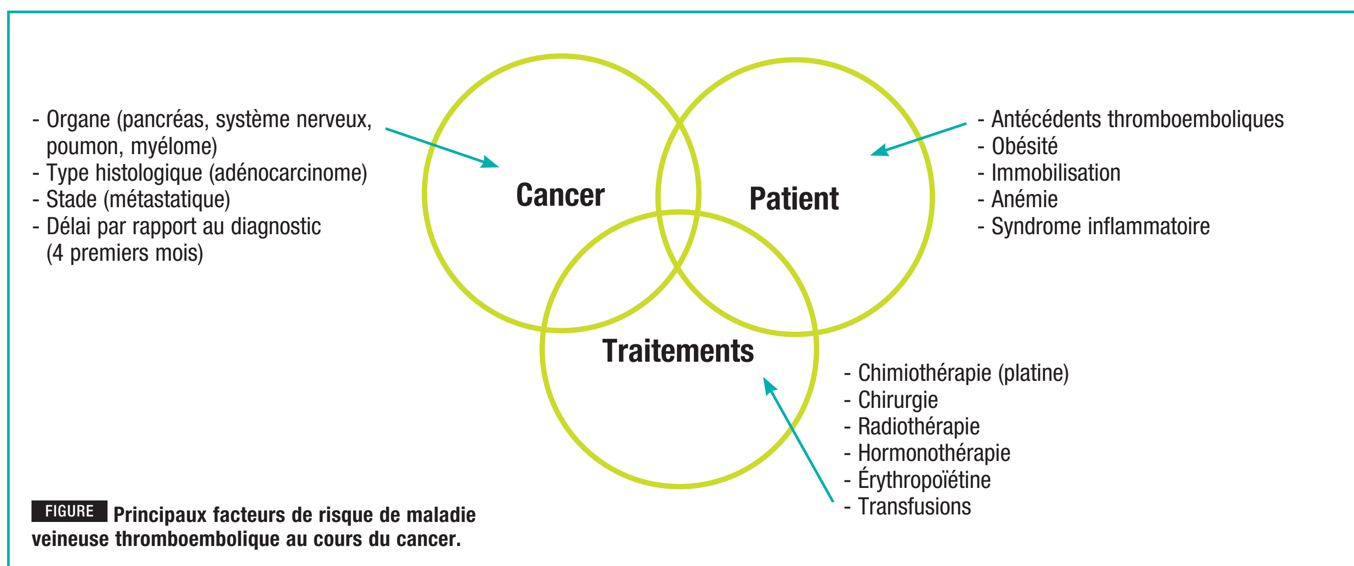


FIGURE Principaux facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer.

bolique étant beaucoup plus fréquente en cas de métastases ; son type histologique, les adénocarcinomes étant plus souvent associés à une thrombose veineuse que les tumeurs épidermoïdes ; enfin, la maladie veineuse thromboembolique est plus fréquente au cours des premiers mois suivant le diagnostic de cancer.[6]
Les interventions chirurgicales pour cancer sont associées à un risque de maladie veineuse thromboembolique plus élevé que les interventions pour pathologie bénigne ; la chimiothérapie, la radiothérapie, et les thérapeutiques de support telles que les transfusions sanguines, l'érythropoïétine et les facteurs de croissance des polynucléaires augmentent également le risque de thrombose (*v.* figure).[6] Certains marqueurs biologiques tels qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL, une thrombocytose et une hyperleucocytose sont également des marqueurs de risque thromboembolique au cours du cancer. Parmi les marqueurs plus spécifiques, des taux élevés de D-dimères et de P-sélectine soluble sont associés à une augmentation du risque.[5] Si l'âge ne semble pas jouer un rôle majeur, les antécédents thromboemboliques et l'obésité ont été associés à un risque élevé de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer.[6] Enfin, le rôle des anomalies de la coagulation semble marginal dans ce contexte.

Faut-il prévenir les thromboses chez les malades atteints de cancer ?

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ne diminuent pas significativement les thromboses symptomatiques sur cathéter veineux central de longue durée mais sont associés à une augmentation non significative des saignements majeurs. Les HBPM ne diminuent pas significativement les thromboses sur cathéter mais ne semblent pas augmenter les saignements majeurs. Il n'y a donc pas d'indication à une prophylaxie des thromboses de cathéter au cours des cancers.
Deux grands essais randomisés ont évalué l'efficacité des HBPM pour la prévention prolongée de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. La nadroparine administrée à la dose prophylactique de 3800 unités par jour pendant 4 mois a permis de réduire l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques artériels ou veineux de 3,9 % sous placebo à 2,0 % sous nadroparine ; une différence statistiquement significative.[7] Des résultats similaires viennent d'être publiés avec la sémuloparine, une héparine de très faible poids moléculaire.[8] Après 3,5 mois de traitement, l'incidence de la maladie veineuse thromboembolique symptomatique était de 1,2 % chez les malades traités par 20 mg de sémuloparine contre 3,8 % chez ceux du groupe placebo, une différence significative.[8] Les complications hémorragiques n'étaient pas plus fréquentes chez les malades traités. Ces différences semblent trop faibles en valeur absolue pour mettre en œuvre un traitement injectable pendant 4 mois. Dans l'attente de confirmation dans des sous-groupes à plus haut risque, il ne semble pas justifié d'imposer un traitement anticoagulant préventif au long cours chez les malades atteints de cancer.

Quel traitement pour les thromboses veineuses et embolies pulmonaires chez les patients atteints de cancer ?

Au cours du traitement de la maladie veineuse thromboembolique, le risque de récidive sous AVK est 3 fois plus important en

TABLEAU

Posologie des héparines de bas poids moléculaire en traitement des thromboses liées au cancer

Molécule	Posologie
Daltéparine*	200 UI/kg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Tinzaparine*	175 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Énoxaparine	150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois

* La daltéparine et la tinzaparine ont une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

présence d'un cancer actif.[9] Quatre essais ont évalué un traitement prolongé par HBPM administrée pendant 3 ou 6 mois sans relais par AVK.[10] Le groupe contrôle recevait une héparine suivie d'un AVK pendant 3 ou 6 mois ; l'autre groupe recevant une héparine pendant 3 à 6 mois, à pleine dose dans deux essais et à dose légèrement plus faible dans les deux autres (*v.* tableau).[10] Dans ces essais, les héparines réduisent les récidives thromboemboliques significativement de 50 %, sans augmenter les hémorragies.[10] Ces résultats ont amené divers groupes d'experts à recommander l'utilisation d'une HBPM pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints de cancer et de maladie veineuse thromboembolique.[11, 12]

Au-delà du 6e mois, il est impératif d'évaluer le rapport entre le risque et le bénéfice de la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, il faut poursuivre le traitement en raison d'une persistance de la tumeur et des traitements antitumoraux qui favorisent les thromboses. Dans ce cas, deux possibilités s'offrent au clinicien : poursuivre l'héparine si elle est bien tolérée ou effectuer un relais par AVK. Aucune donnée n'est disponible pour guider ce choix. Trois situations peuvent schématiquement se présenter :

– la tumeur est évolutive, la chimiothérapie est poursuivie, et l'espérance de vie limitée ; si l'HBPM est bien tolérée, le plus sage est de la poursuivre ;

– la tumeur n'est plus évolutive, mais un traitement de longue durée notamment hormonal est poursuivi, l'espérance de vie est alors souvent longue, et le plus logique est d'effectuer un relais par AVK ;

– le traitement par HBPM est mal toléré en raison d'hématomes ou d'indurations aux points de ponction, un relais par AVK peut alors être proposé.

Comment prendre en charge les thromboses sur cathéter veineux central ?

Ces thromboses sont prises en charge de la même façon que les thromboses des membres inférieurs et les embolies pulmonaires. Si le cathéter est fonctionnel et qu'il n'est pas infecté, il doit être laissé en place.[13]

Que faire en cas de récidive thromboembolique sous traitement ?

Même sous HBPM, la fréquence des récidives est de l'ordre de 7 %.[14] Dans cette circonstance, une augmentation de 2 % de la dose d'héparine peut être proposée ; cette option semble efficace et bien tolérée, mais ne repose que sur des données limitées ; elle doit n'être envisagée qu'en service spécialisé. Il n'y a pas d'expérience de traitement au long cours par le fondaparinux chez les malades atteints de cancer. Les résultats des filtres caves sont décevants, ce type de matériel s'avérant incapable de maîtriser l'hypercoagulabilité, qui est la cause des récidives dans ce contexte.

Faut-il traiter les embolies pulmonaires découvertes fortuitement ?

Une embolie pulmonaire peut être découverte sur une tomodensitométrie effectuée pour une autre raison que la suspicion d'embolie pulmonaire. La taille de ces embolies découvertes fortuitement sans avoir été cliniquement suspectées est très variable, du thrombus sous-segmentaire isolé à l'embolie tronculaire. Sous traitement, elles se comportent comme des embolies pulmonaires symptomatiques ; en l'absence de données prospectives, il est recommandé de les traiter comme les formes symptomatiques.[15]

Que faire en cas de thrombopénie ?

Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est extrêmement faible dans ce contexte ; aucun épisode de ce type n'est signalé dans les essais thérapeutiques ni dans les cohortes qui ont rapporté les résultats des HBPM en traitement prolongé au cours du cancer. Il semble tout de même justifié de surveiller la numération plaquettaire pendant le premier mois.

La survenue d'une thrombopénie induite par la chimiothérapie est, en revanche, beaucoup plus fréquente. L'adaptation de l'anticoagulation à la numération plaquettaire peut être schématiquement résumée de la façon suivante : au-dessus de 100 000 G/L la posologie de l'héparine peut être conservée ; entre 50 000 et 100 000 G/L, il est suggéré de diminuer la posologie de 30 à 50 % de la dose initiale ; en dessous de 50 000 G/L, il est suggéré d'interrompre transitoirement le traitement.[14] Ces chiffres sont donnés à titre indicatif et doivent être adaptés en fonction de l'importance et du caractère récent ou non de la maladie veineuse thromboembolique et du risque hémorragique.

Y a-t-il une place pour les anticoagulants oraux directs ?

Les anticoagulants oraux directs n'ont pas été spécifiquement testés pour traiter la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer et n'ont pas été comparés aux HBPM dans ce contexte ; même si des résultats préliminaires sont encourageants, ces anticoagulants ne peuvent être administrées dans ce contexte.[16] •

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique comporte, soit la daltéparine à la dose de 200 UI/kg pendant un mois suivie de 150 UI/kg pendant 2 à 5 mois, soit la tinzaparine à la dose de 175 UI/kg pendant 3 à 6 mois.

▸▸ Au bout de 6 mois, la poursuite et la nature du traitement doivent être réévaluées en centre spécialisé.

▸▸ La surveillance des plaquettes sous HBPM peut être limitée au 1er mois de traitement

▸▸ Le malade doit être prévenu d'une éventuelle adaptation de la posologie de l'héparine si le chiffre des plaquettes est inférieur à 100 G/L.

▸▸ La surveillance de l'activité anti-Xa est inutile.

▸▸ En cas de récidive thromboembolique sous HBPM, il faut augmenter la posologie de 20 %.

▸▸ Les inhibiteurs directs oraux du facteur Xa et du facteur IIa ne sont pas indiqués en présence d'un cancer.

RÉSUMÉ Maladie veineuse thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'un cancer

La maladie veineuse thromboembolique complique près de 10 % des cancers. Son incidence varie avec l'organe atteint, le type histologique et le stade du cancer, elle est favorisée par la majorité des traitements antitumoraux et par certains soins de support. En dehors de certains cas très particuliers, la prophylaxie au long cours ne permet pas une réduction suffisamment importante des thromboses pour être mise en œuvre à large échelle. Le traitement des thromboses associées au cancer repose sur l'utilisation prolongée des héparines de bas poids moléculaire sans relais oral pendant 3 à 6 mois. Au-delà de cette période, le traitement doit le plus souvent être poursuivi mais, en l'absence de données publiées, le choix de la molécule doit être individualisé en fonction de l'évolution du cancer, de la tolérance des injections et du choix du patient. Le traitement des récidives sous héparine de bas poids moléculaire repose sur une augmentation de la posologie. L'intensité du traitement doit être adaptée pendant les périodes de thrombopénie. Enfin, les nouveaux médicaments oraux n'ont pas encore été testés dans le traitement des thromboses associées au cancer.

SUMMARY Venous thromboembolism and cancer

Venous thromboembolism occurs in up to 10% of patients with cancer. The incidence of thrombosis is varying with the nature, the histologic type and the stage of the disease. The risk of thrombosis is also increased by most of anticancer treatments and supportive care. Although long-term prophylactic treatment is able to decrease the rate of venous thromboembolism in patients with cancer, the absolute reduction is too low to give long-term prophylaxis, except for some rare exceptions. The treatment of cancer associated thrombosis is based on the use of low-molecular weight heparin for at least three to six months. In most cases, anticoagulation should be given for a longer period but the choice of the drug should be individualized on the basis of the evolution of the underlying cancer, overall prognosis, tolerance of injections and patient's preference. Recurrent venous thromboembolism during treatment with low-molecular weight heparin can be treated with a 10% dose escalation. Dose should be adjusted during periods of thrombocytopenia. Finally, the direct oral anticoagulants have not been compared with low-molecular weight heparins for the treatment of cancer associated thrombosis.

RÉFÉRENCES

1. **Rickles FR, Falanga A.** Activation of clotting factors in cancer. Cancer Treat Res 2009;148:31-41.
2. **Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY.** Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2011;9:653-63.
3. **Moore RA, Adel N, Riedel E, et al.** High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J Clin Oncol 2011;29:3466-73.
4. **Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al.** Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. J Clin Oncol 2011;29:1757-64.
5. **Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al.** Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010;116:5377-82.
6. **Khorana AA, Connolly GC.** Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol 2009;27:4839-47.
7. **Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al.** Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009;10:943-9.
8. **Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al.** Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med 2012;366:601-9.
9. **Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al.** Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
10. **Louzada ML, Majeed H, Wells PS.** Efficacy of low- molecular- weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. Thromb Res 2009;123:837-44.
11. **Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al.** Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. J Mal Vasc 2010;35:127-36.
12. **Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al.** International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013;11:56-70.
13. **Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al.** International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013;11:71-80.
14. **Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-53.
15. **Sahut d'Izarn M, Caumont-Prim A, Planquette B, et al.** Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. J Thromb Haemost 2012;10:2032-8.
16. **Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C.** Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest 2014;doi:10.1378/chest.14-0402.

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.

DOSSIER



© CAVALLINI JAMES/BSIP

États délirants

Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Dr Laurent Karila,** centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; CEA-INSERM U1000 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France.
laurent.karila@gmail.com

Les états délirants aigus sont une urgence psychiatrique

Le tableau clinique est toujours bruyant et marqué par un état d'agitation et une rupture marquée avec l'état antérieur chez un patient avec ou sans antécédent psychiatrique.[1]

Les bouffées délirantes, concept nosologique français, se caractérisent selon T. Lempérière et A. Féline par « *l'apparition soudaine d'un délire riche et polymorphe, procédant d'altérations des perceptions, d'intuitions subites, de distorsions du jugement et de débordements imaginaires entraînant un bouleversement profond mais transitoire du fonctionnement psychique et des relations du sujet avec le monde extérieur* ».[2] L'école de la psychiatrie française privilégie le diagnostic symptomatique au moment de l'épisode. Il désigne des états délirants dont l'appartenance nosologique est hétérogène, mais qui se caractérisent

suite p. 222

suite de la p. 221 par le même tableau clinique. La littérature retrouvait d'ailleurs les termes de psychoses délirantes aiguës, psychoses hallucinatoires aiguës, états oniroïdes, expériences délirantes primaires et schizophrénies aiguës.

Cette terminologie diagnostique a varié au fil du temps avec notamment les classifications internationales des maladies mentales. Dans la 5e édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) est évoqué le trouble psychotique bref, également connu sous le terme de psychose réactive brève. Ce trouble mental est généralement diagnostiqué autour de 20-30 ans. Il s'agit d'un tableau délirant limité dans le temps (au moins 1 jour) et qui est résolu dans un délai de 1 mois, avec un retour au fonctionnement antérieur.

Il est caractérisé par la présence d'un ou plusieurs des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique. La sévérité du trouble varie en fonction de l'intensité des symptômes.[3]

D'après la 10e version de la *Classification internationale des maladies* (CIM-10), les troubles psychotiques aigus et transitoires sont définis selon trois critères : le caractère aigu de la survenue du trouble (≤ 2 semaines) qui définit le groupe dans son ensemble (les symptômes peuvent toutefois continuer à s'aggraver après ce délai). Le critère de durée ne tient pas compte de la phase prodromique (anxiété, dépression, retrait social ou perturbations modérées du comportement) ; les sous-types de syndromes qui diffèrent par l'importance de leur caractère polymorphe (changements fréquents de type et d'intensité de symptômes psychotiques ou affectifs, d'un jour à l'autre, voire d'un moment à l'autre) et/ou par l'importance de leurs symptômes schizophréniques ou délirants ; et les facteurs de stress aigu (les premiers symptômes psychotiques sont survenus dans les deux semaines qui ont suivi le facteur de stress (reconnu comme tel par le groupe culturel).[4]

D'autres causes d'états délirants aigus existent. Il s'agit des troubles délirants ou psychotiques induits par une substance psychoactive (cannabis, cocaïne, amphétamines, opiacés, hallucinogènes…), des décompensations délirantes aiguës d'une schizophrénie ou d'un trouble délirant persistant (délires passionnels, délires paranoïaques, psychose hallucinatoire chronique, paraphrénie), d'une psychose du post-partum, d'une manie ou d'une mélancolie délirante, de causes iatrogènes (corticoïdes par exemple) et de causes organiques.[1]

Les tableaux cliniques sont finalement communs, avec des subtilités sémiologiques. La prise en charge thérapeutique l'est également, quelle que soit la cause de l'état délirant. Elle comprend une approche à la fois symptomatique et curative par antipsychotiques qui s'initie la plupart du temps au cours d'une hospitalisation sous contrainte en psychiatrie comme définie par la loi de septembre 2013. Le traitement causal est indispensable ainsi que la surveillance du risque de récidives, notamment dans le cadre d'un trouble addictif associé. Il n'y a pas à l'heure actuelle de développement de la recherche concernant de nouvelles voies thérapeutiques pour ces troubles.

Laurent Karila

L. Karila déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires BMS, Euthérapie, AstraZeneca, Lundbeck, Gilead, Sanofi Aventis, DA Pharma, Reckitt Bensicker et Bouchara-Recordati.

RÉFÉRENCES

1. Karila L. Psychiatrie, pédopsychiatrie, addictologie. Medline, 2014.
2. Lempérière T, Féline A. Psychiatrie de l'adulte. Paris: Elsevier Masson, 2006.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e éd.) [DSM-5]. APA, 2013.
4. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: critères diagnostiques pour la recherche (10e éd.) [CIM-10]. Paris: Masson, 2000.

UN DÉLIRE POLYMORPHE D'APPARITION BRUTALE CHEZ UN SUJET JEUNE

Bouffée délirante aiguë

Raphaël Gaillard*, **, Sarah Smadja*
* Service hospitalo-universitaire de thérapeutique et de santé mentale, centre hospitalier Sainte-Anne, 75014, Paris, France.
** Inserm UMR 894, centre de psychiatrie et de neurosciences, laboratoire de physiopathologie des maladies psychiatriques, université Paris-Descartes, Paris, France.
s.smadja@ch-sainte-anne.fr
r.gaillard@ch-sainte-anne.fr

Début brutal chez un adulte jeune

La bouffée délirante aiguë touche l'adulte jeune ; elle est plus fréquente chez les femmes.[1] La singularité de ce trouble repose sur le mode d'apparition brutal, la rupture flagrante avec un état antérieur, le polymorphisme du délire, intensément éprouvé et qui bouleverse le rapport du sujet à son environnement. Les hallucinations, les interprétations, les constructions imaginatives et intuitives sont fréquentes. De même, on observe la multiplication, la succession et l'intrication des thèmes. Il s'agit donc d'un délire non systématisé. Il en résulte, pour le sujet délirant aigu, une transformation du monde extérieur, qui confine à une dissolution de l'unité personnelle et à un bouleversement du rapport au temps. L'angoisse est fréquente. L'adhésion au délire étant totale et la participation thymique constante, le tableau clinique va de l'agitation intense (fréquente) associée à un déferlement de propos délirants à la prostration : il existe une grande labilité émotionnelle ainsi décrite en 1893 par V. Magnan *« (…) tel malade qui était hier ambitieux est aujourd'hui persécuté, dans quelques jours il sera hypocondriaque (…) »*.[2]

La vigilance n'est pas réellement altérée. Il s'agit plutôt d'un état quasi hypnoïde selon l'intensité du délire et de l'angoisse. Les troubles du sommeil, en particulier l'insomnie, sont fréquents.

Il n'y a pas de symptomatologie somatique spécifique de cet état. Dans les cas extrêmes d'agitation, une déshydratation peut être observée. Il n'y a pas d'arguments cliniques ou biologiques en faveur d'un trouble organique.

TABLEAU 1 **Bilan somatique**

Examen clinique	Bilan paraclinique
Constantes : température, TA, pouls Recherche point d'appel douloureux ou infectieux, ainsi qu'une défaillance d'organe (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, examen neurologique recherchant un déficit focal et un syndrome méningé) Poids, taille et périmètre abdominal	Glycémie Imagerie cérébrale en urgence (non consensuel) ne devant pas retarder la prise en charge EEG si antécédents de comitialité ou élément clinique en faveur Recherche de toxiques PL si fièvre Si point d'appel : vitamine B12, TSH Bilan préthérapeutique : hémogramme, ECG, bilan hépatique, bilan d'hémostase (préalable à d'éventuelles injections intramusculaires, sauf urgence), ionogramme sanguin, bilan lipidique, ß-hCG chez la femme en âge de procréer

ECG : électrocardiogramme ; **EEG :** électro-encéphalogramme ; **ß-hCG :** hormone chorionique gonadotrope ; **PL :** ponction lombaire ; **TA :** pression artérielle ; **TSH :** thyréostimuline.

Particularités cliniques

Délire aigu à l'adolescence

Le tableau clinique est identique à celui de l'adulte.[3] Après un premier épisode psychotique, il est important de suivre les sujets jeunes, la détection très précoce des sujets susceptibles d'être vulnérables à la schizophrénie étant capitale.

Délire aigu en situation transculturelle

Les épisodes psychotiques brefs sont fréquents chez les migrants et de relativement bon pronostic. Ils pourraient être favorisés par le réaménagement identitaire lorsque le sentiment de continuité a été mis à mal par l'expérience migratoire.[4]

Diagnostics différentiels

Ils sont nombreux :

– la confusion mentale, en particulier dans son expression confuso-onirique. Le contexte de début et les symptômes somatiques associés doivent orienter vers une cause organique ;

– l'épisode maniaque, caractérisé par l'euphorie, l'excitation psychique et motrice. La participation affective intense dans la bouffée délirante aiguë peut produire une symptomatologie d'allure maniaque au gré des thèmes délirants (exaltation et euphorie au gré d'un thème messianique, par exemple), mais la bouffée délirante aiguë diffère de l'épisode maniaque du point de vue émotionnel du fait de la grande labilité émotionnelle, ou alternance thymique rapide, qui la caractérise ;

– une phase aiguë inaugurale de schizophrénie. La question qui se pose toujours étant de savoir si un premier épisode délirant aigu n'est pas une voie d'entrée dans la schizophrénie ;

– la psychose du *post-partum* ; le contexte, une organisation du délire …

« Un coup de tonnerre dans un ciel serein »

« Un coup de tonnerre dans un ciel serein », telle est la métaphore historique de la bouffée délirante aiguë décrite par Valentin Magnan à partir de 1882.[1]
Sous l'influence de la psychiatrie allemande du XXe siècle, le concept de bouffée délirante est déchu. La notion de forme délirante aiguë et résolutive est en effet en décalage avec l'approche kraepelinienne qui fait des psychoses non maniaco-dépressives une pathologie dégénérative sans guérison *(dementia præcox)*. Pour Eugen Bleuler, et pour les classifications internationales ultérieures, il n'y a pas lieu d'individualiser un tel trouble au sein du vaste ensemble des schizophrénies.
Henri Ey redonne aux bouffées délirantes un statut nosographique à part entière.[2] Il en souligne le mode d'entrée brutal, le polymorphisme du délire, l'existence d'un terrain favorisant l'éclosion de ces expériences. Le terme de bouffée délirante aiguë reste depuis utilisé dans la nosographie française, désignant la forme la plus classique de premier épisode psychotique.
Dans les classifications diagnostiques internationales contemporaines (CIM-10 et DSM-5) [tableaux 1 et 2],[3, 4] le concept de bouffée délirante aiguë correspond à certaines catégories diagnostiques de la sous-section des troubles psychotiques aigus et transitoires de la CIM-10 et au trouble psychotique bref du DSM-5 (identique à celui du DSM-IV).
À la différence du DSM-5, la CIM-10 décrit trois types de troubles psychotiques aigus :
– les troubles psychotiques aigus polymorphes avec ou sans symptômes schizophréniques (F23.1 et F23.0) qui se rapprochent le plus de la bouffée délirante aiguë dans sa description historique ;
– le trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique ;
– les autres troubles psychotiques aigus essentiellement délirants.
Par ailleurs, la durée des troubles varie de 1 mois pour le DSM-5 à 3 mois pour la catégorie F23.0 de la CIM-10. •

TABLEAU 1 — Troubles psychotiques aigus et transitoires (F23.xx)

G1. Survenue aiguë d'idées délirantes, d'hallucinations, de discours incompréhensible ou incohérent, ou d'une combinaison quelconque de ces symptômes. L'intervalle de temps entre la première apparition de ces symptômes psychotiques et leur développement complet ne doit pas dépasser 2 semaines	
G2. Si des états transitoires de perplexité, de désorientation ou d'altération de l'attention sont présents, ils ne répondent pas aux critères d'obnubilation de la conscience d'étiologie organique	
G3. Le trouble ne répond pas aux critères symptomatiques d'un épisode maniaque, dépressif ou d'un trouble dépressif récurrent	
G4. Absence d'éléments en faveur d'une utilisation récente ou chronique de produits psycho-actifs	
G5. Absence d'éléments en faveur d'un trouble organique ou métabolique	
Spécifier : 5e caractère du code : lien avec un facteur de stress	F23.x0 : sans facteur de stress aigu associé
	F23.x1 : avec facteur de stress aigu associé
Spécifier : 4e caractère du code : la forme clinique	F23.0x Trouble psychotique aigu polymorphe sans symptôme schizophrénique
	F23.1x Trouble psychotique aigu polymorphe avec symptôme schizophrénique
	F23.2x Trouble psychotique aigu polymorphe d'allure schizophrénique
	F23.3x Trouble psychotique aigu essentiellement délirant
	F23.8x Autres troubles psychotiques aigus et transitoires
	F23.9x Troubles psychotiques aigus et transitoires sans précision

Dans la CIM-10 (1994), la catégorie 23 regroupe les troubles psychotiques aigus et transitoires (F23.xx).

TABLEAU 2	Dans le DSM-5, trouble psychotique bref
	A. présence d'un ou plus des symptômes suivants
	(1) Idées délirantes (2) Hallucinations (3) Discours désorganisé (c'est-à-dire fréquents coq-à-l'âne ou incohérences) (4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique N. B. Ne pas inclure un symptôme s'il s'agit d'une modalité de réaction culturellement admise
	B. au cours d'un épisode, la perturbation existe au moins 1 jour mais moins de 1 mois, avec retour complet au fonctionnement prémorbide
	C. la perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, un trouble schizo-affectif, une schizophrénie et n'est pas due aux effets physiologiques d'une substance ou d'une affection médicale générale
	Spécifier la présence ou l'absence de facteur(s) de stress marqué(s)
	Spécifier si le trouble survient durant la grossesse ou dans les 4 premières semaines du *post-partum*
	Spécifier la présence d'une catatonie associée

RÉFÉRENCES

1. **Magnan V.** Leçons cliniques sur les maladies mentales faites à l'Asile clinique (Sainte-Anne). Paris: L. Bataille, 1893.
2. **Ey H.** La classification des maladies mentales et le problème des psychoses aiguës. Étude 23. Études psychiatriques. Paris: Desclée de Brouwer, 1954.
3. **Organisation mondiale de la santé.** Classification internationale des maladies, 10e révision. Chapitre V. Troubles mentaux et troubles du comportement. Paris: Masson, 1996.
4. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, 2013.

… classiquement autour de l'enfant, une note confusionnelle beaucoup plus marquée orientent le diagnostic (*v.* p. 232) ;
– un état psychotique aigu induit par une substance ; le contexte, le tableau en rapport avec l'effet physiologique de la substance, l'apparition des troubles pendant ou peu après la prise de substance et l'amendement rapide de la symptomatologie après l'arrêt font évoquer le diagnostic de pharmacopsychose toxique ou médicamenteuse.

Quelle évolution ?

À court terme

Le risque est lié à l'adhésion totale et la participation affective intense au délire, ce qui peut conduire à un état d'agitation, voire à une hétéro- ou auto-agressivité liée au délire. La bouffée délirante évolue vers la résolution sous traitement. La fin de l'accès est quelquefois brusque, en quelques jours à quelques semaines. Au-delà, la non-résolution doit faire redresser le diagnostic.

À long terme

Classiquement, on trouve trois modalités évolutives : vers un épisode unique (1/3 des cas), vers une forme cyclique ou périodique (1/3), ou vers une chronicisation (1/3).
Dans la littérature,[5] les troubles psychotiques aigus et transitoires rejoignent ces modalités évolutives mais à des fréquences très variables selon les études avec 17 à 42 % d'épisodes uniques, 22 à 50 % de récurrences, 11 à 28 % de chronicisations vers un trouble affectif et 18 à 30 % vers une schizophrénie. Dans une étude de suivi récente[1] chez 5 426 sujets les catégories F23.0 et F23.1 de la CIM-10, qui se rapprochent le plus de la description clinique des bouffées délirantes aiguës, évoluent respectivement vers 19,8 et 18,7 % de formes uniques ; 22,1 % et 12,5 % de récurrences ; 10,5 % et 6,2 % de troubles affectifs et 25,6 % et 43,7 % de schizophrénie.
De nombreux auteurs ont cherché à dégager des critères de bon et mauvais pronostic, ces derniers étant en faveur d'une chronicisation schizophrénique, mais cet exercice prédictif reste décevant. Dans l'ensemble, un tableau brutal et bruyant sans personnalité prémorbide pathologique ni symptômes déficitaires est de meilleur pronostic que les formes d'installation insidieuse, plus évocatrices d'entrée dans la schizophrénie.
L'intérêt actuel se porte sur l'identification préclinique de traits de vulnérabilité ou de risque de la survenue d'un épisode psychotique dans une population donnée.

Prise en charge thérapeutique

Du fait des risques de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif et de la nécessité d'éliminer une cause somatique sous-jacente (tableau 1), l'hospitalisation en urgence en milieu psychiatrique est la règle. Le plus souvent, la gravité des troubles du comportement et le refus des soins par le malade dont le discernement est entravé nécessitent le recours à une mesure d'hospitalisation sous contrainte. Le recours à la contention peut être nécessaire, sous prescription médicale et surveillance spécifique.
Après avoir éliminé une cause organique, un traitement antipsychotique est prescrit en première intention.
Les effets indésirables communs aux antipsychotiques de première génération (antagonistes des récepteurs D2, halopéridol) et de seconde génération (ou

TABLEAU 2 **Principaux effets indésirables, doses et formes galéniques des antipsychotiques les plus couramment utilisés**

	Halopéridol	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone
Effets indésirables							
Akathisie/parkinsonisme	+++	0/+	+ (akathisie++)	0	0/(+)	0/(+)	0/++
Dyskinésies tardives	+++	(+)	(+)	0	(+)	?	(+)
Crises convulsives	+	0	(+)	++	0	0	0
Allongement du QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Anomalies glycémiques	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++
Anomalies lipidiques	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++
Constipation	+	++	0	+++	++	+	++
Hypotension	++	0	+	(+)	(+)	++	++
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Prise de poids*	+	+	(+)	+++	+++	++	++
Hyperprolactinémie	+++	+++	0	0	(+)	(+)	++
Galactorrhée	++	++	0	0	+	0	++
Aménorrhée ou dysménorrhée	++	++	0	0	+	(+)	++
Sédation	+	0/(+)	0	+++	+/++	++	+
Syndrome malin	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Formes galéniques							
Cp	x	x	x	x	x	x	x
Cp orodispersibles			x		x		x
Sol buvable	x	x					x
Sol injectable IM	x				x		
Injection retard IM	x		x		x		x
Dose recommandée							
Dose de départ (mg/j)	1-10	200	5-15	25	5-10	50	1-2
1er épisode (mg/j)	1-4	100-300	15-30	-	5-15	300-600	1-4
Épisodes multiples (mg/j)	3-15	400-800	15-30	300-800	5-20	400-750	3-10

0 : pas de risque ; **(+) :** occasionnel, mais probablement sans différence par rapport au placebo ; **+ :** léger (< 1 %) ; **++ :** parfois (< 10 %) ; **+++ :** fréquent (> 10 %) ; **? :** pas d'évaluation possible du fait du manque de données.

* Prise de poids pendant 6 à 10 semaines : + faible (0-1,5 kg) ; ++ moyenne (1,5-3 kg) ; +++ importante (plus de 3 kg).
D'après la réf. 6.
Cp : comprimés ; **IM :** intramusculaire ; **Sol :** solution.

atypiques, antagonistes des récepteurs D2 et 5-HT2A, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, amisulpride, clozapine) incluent les effets neurologiques (effets extrapyramidaux aigus ou chroniques, syndrome malin des neuroleptiques), sédation, effets cardiovasculaires (hypotension artérielle, tachycardie, troubles de la conduction), des effets anticholinergiques et anti-adrénergiques, prise de poids, anomalies du métabolisme glucidique et lipidique, et des dysfonctions sexuelles. Ces effets indésirables (qui sont souvent dose-dépendants) ont des spécificités qui dépendent de la classe de la molécule mais également de la molécule elle-même pour ce qui est de leur fréquence et de leur sévérité. Le tableau 2 donne un aperçu de la fréquence estimée de quelques-uns des effets indésirables des antipsychotiques les plus prescrits.

Les antipsychotiques de première et de seconde génération ont une efficacité comparable. On les différencie en termes de profil d'effets secondaires, surtout neurologiques pour les antipsychotiques de première génération, liés au blocage D2 pur. Du fait d'une meilleure tolérance et d'un risque réduit d'effets extrapyramidaux, particulièrement de dyskinésies tardives, l'utilisation en première ligne d'antipsychotiques atypiques est recommandée[6] (à l'exception de la clozapine, réservée aux situations de résistance). Ils doivent être prescrits en monothérapie, à doses minimales efficaces, pendant au moins 1 an.[7]

Récemment, l'Association française de

5 points clés

- Adulte jeune
- Début brutal
- Délire polymorphe, non systématisé
- Labilité émotionnelle
- Résolution rapide de l'accès

psychiatrie biologique et de neuropharmacologie a recommandé leur prescription sous forme injectable d'action prolongée dans le cadre de la décision médicale partagée au décours du premier épisode psychotique permettant la prévention d'une éventuelle rechute liée à une mauvaise observance.[8]

L'association systématique à un antiparkinsonien en prévention de l'apparition d'éventuels mouvements anormaux n'est pas recommandée.

Il n'existe pas de consensus clair sur l'association d'une benzodiazépine ou d'un neuroleptique sédatif (chlorpromazine, loxapine, cyamémazine) en cas d'anxiété associée ou d'agitation.

Les indications à l'électroconvulsivothérapie sont limitées aux cas avec agitation et violence incoercible, aux cas avec engagement du pronostic vital (refus alimentaire, catatonie), et en cas de résistance à 6 semaines à au moins 3 antipsychotiques dont un atypique.[9]

L'information du patient et de son entourage au sujet de la symptomatologie observée, des traitements prescrits et des perspectives d'évolution est précieuse afin d'obtenir une alliance thérapeutique de qualité, primordiale pour le pronostic du patient.

Le suivi psychothérapique est adapté aux capacités d'introspection du sujet, de l'évolution clinique, du diagnostic retenu.

Conclusion

L'école psychiatrique française décrit sous le nom de bouffée délirante aiguë un état psychotique bref caractérisé par l'éclosion brutale chez l'adulte jeune d'un délire polymorphe dans ses thèmes et mécanismes. Cette entité a résisté à différentes tentatives de démantèlement par les vagues nosographiques internationales successives et n'est pas réductible aux champs de la schizophrénie et de la bipolarité. Elle révèle une vulnérabilité à laquelle le médecin traitant doit être particulièrement attentif, la prise en charge conditionnant le devenir du patient. •

S. Smadja déclare avoir été invitée (repas) à l'occasion de congrès par AstraZeneca et Servier.
R. Gaillard déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises AB Sciences, AstraZeneca, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Roche, Sanofi, Servier, Takeda ; et avoir été invité à l'occasion de déplacements pour congrès par Lundbeck, Servier, Jannssen et Takeda.

RÉFÉRENCES

1. **Castagnini A, Foldager L.** Epidemiology, course and outcome of acute polymorphic psychotic disorder: implications for ICD-11. Psychopathology 2014;47:202-6.
2. **Magnan V.** Leçons cliniques sur les maladies mentales faites à l'Asile clinique (Sainte-Anne). Paris: L. Bataille, 1893.
3. **Marcelli D, Braconnier Alain.** Les différents états psychotiques. Adolescence et psychopathologie. Paris: Masson, 2008.
4. **Baubet T, Moro MR.** Épisode psychotique aigu. Psychopathologie transculturelle de l'enfance à l'âge adulte. Paris: Masson, 2009.
5. **Castagnini A, Berrios GE.** Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009;259:433-43.
6. **Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.
7. **Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al.** Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161:1-56.
8. **Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca PM.** Recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. Encéphale 2013;39:189-203.
9. **Organisation mondiale de la santé.** Classification internationale des maladies, 10e révision. Chapitre V. Troubles mentaux et troubles du comportement. Paris: Masson, 1996.

RÉSUMÉ Bouffée délirante aiguë

Le concept de bouffée délirante aiguë désigne un état psychotique transitoire caractérisé par l'éclosion brutale chez l'adulte jeune d'un délire polymorphe dans ses thèmes et mécanismes. Le Dr Valentin Magnan, à la fin du XIXe siècle est à l'origine de la description initiale de ce concept. Remise à l'honneur par Henri Ey, sa présence actuelle dans la psychiatrie française malgré différentes tentatives de démantèlement témoigne d'une singularité qui repose sur cinq points cardinaux : elle touche l'adulte jeune, son début est brutal, le délire est polymorphe et non systématisé, avec une grande labilité émotionnelle, l'accès est rapidement résolutif sous traitement. Cette entité révélatrice d'une vulnérabilité doit être appréhendée attentivement par le médecin traitant, l'enjeu étant la prévention de l'évolution vers une psychose chronique.

SUMMARY Acute delirious puff

The concept of acute delirious puff refers to a transient psychotic state characterized by the sudden outbreak of a polymorphic delusional state in its themes and mechanisms. Magnan, in the late of nineteenth century, instigated the initial description of this concept. Rediscovered by Henri EY, it's current presence in the French psychiatry despite various attempts to dismantle it results from a singularity based on five cardinal points: it affects young adults, its onset is sudden, delusions are polymorphic and not systematic, there is a marked emotional lability and access is rapidly cured. This entity reveals vulnerability and must be understood carefully by the general practitioner, the issue being the prevention of progression to chronic psychosis.

Y PENSER DEVANT TOUT DÉLIRE AIGU APPARU CHEZ UN ADULTE JEUNE SANS ANTÉCÉDENTS PSYCHIATRIQUES

État délirant aigu induit par une substance

Laurent Karila*, Rim Zarmdini, Aymeric Petit***, Céline Speicher#, Geoffroy Valmy#, Amine Benyamina##, Michel Reynaud##, Michel Lejoyeux*****

* Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; université Paris-Sud-11, CEA-Inserm U1000 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 948010 Villejuif, France.
** Service de psychiatrie, hôpital Maison-Blanche, 75020 Paris, France.
*** Service de psychiatrie et d'addictologie, hôpital Bichat, université Paris-7, 75018 Paris, France.
Pôle de psychiatrie et conduites addictives en milieu pénitentiaire, 31000 Toulouse, France.
Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; université Paris-Sud-11 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France.
laurent.karila@pbr.aphp.fr

L'école psychiatrique française décrit sous le nom de psychoses délirantes aiguës un syndrome clinique aigu brutal et transitoire (moins de 6 mois) caractérisé par un délire riche, instable et polymorphe. Sur le plan de la délimitation du concept, comme Deniker l'avait souligné, il faut éliminer du cadre de celles-ci les épisodes confusionnels ou confuso-oniriques simples. Les états délirants sont des urgences psychiatriques. Ces états sont parfois nommés bouffées délirantes, bouffées délirantes polymorphes, psychoses délirantes aiguës, psychose toxique aiguë/pharmacopsychose, ou trouble schizophréniforme.
La pharmacopsychose se définit comme une décompensation psychotique liée aux drogues ou aux médicaments. La littérature les répertorie en trois niveaux, la prise de toxiques entraînant une aggravation des troubles psychotiques sur une psychose chronique connue, la révélation de manifestations psychotiques sur une psychose préexistante méconnue, ou des manifestations psychotiques aiguës disparaissant sous traitement.[1] Nous nous intéresserons dans cet article à l'état délirant aigu induit par une substance psychoactive (hors alcool).

Données cliniques générales

Dans la grande majorité des cas, les états délirants surviennent chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans. Cependant, l'âge de début est souvent atypique comme, par exemple, l'apparition *de novo* de symptômes psychotiques chez un adulte de plus de 35 ans sans antécédents psychiatriques connus. Certains facteurs peuvent prédire un trouble psychotique induit par une substance comme des antécédents personnels ou familiaux d'addiction, un trouble lié à l'usage d'une substance quelle que soit son intensité, et une symptomatologie anxieuse.
Le délai de survenue de la symptomatologie varie en fonction de la substance. En effet, les symptômes peuvent survenir lors des premières expérimentations de cannabis, de cocaïne, d'ecstasy alors que des consommations prolongées et de fortes doses d'anxiolytiques peuvent aussi être à l'origine de ce trouble.
Certains agents pharmacologiques peuvent être à l'origine de symptômes psychotiques, généralement lorsque les posologies usuelles ne sont pas respectées ; ainsi, à titre d'exemple, les agents anticholinergiques, les anticonvulsivants, les antiparkinsoniens, les corticoïdes (tableau 1).
Différents agents toxiques comme les insecticides organophosphorés, les gaz neurotoxiques, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et les substances volatiles (essence, peinture…) ont été rapportés comme inducteurs d'état délirant aigu.
Les symptômes peuvent persister aussi longtemps que le sujet continue à consommer la substance. Ils régressent généralement lorsqu'il n'est plus exposé au produit. Il est nécessaire de prévoir un traitement antipsychotique.
Si les symptômes persistent plus de 12 semaines (4 semaines pour le DSM-5 et 12 semaines pour la CIM-10), le diagnostic de trouble induit par une substance ou un médicament doit être réévalué.
Lors d'une exposition ultérieure au même produit, le tableau psychotique est presque identique au premier épisode,

TABLEAU 1

Trouble psychotique induit par les corticoïdes
Survenue du trouble dans la majorité des cas les 2 premières semaines
Pas d'antécédents psychiatriques chez la grande majorité des patients
La présence d'antécédents psychiatriques n'est pas prédictive d'une rechute sous corticoïdes
Prise en charge : arrêt progressif des corticoïdes si cliniquement possible ou maintien d'une dose minimale efficace tolérée ; traitement psychotrope par antipsychotique atypique à faible dose

même si les doses sont inférieures à celles initialement utilisées et malgré de longues périodes d'abstinence.

Les états délirants induits doivent être pris en charge activement et précocement compte tenu de leur potentielle gravité. La demande de soins émane la plupart du temps de l'entourage du patient qui peut s'opposer à tout type d'intervention malgré l'intensité des symptômes.

Parmi les examens complémentaires à prescrire, il faut prévoir un dosage urinaire des toxiques (cannabis, cocaïne, amphétamines, opiacés, benzodiazépines…).

État délirant induit par le cannabis

Le cannabis, dont le principal composé psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol (D9-THC), peut provoquer des idées délirantes, une anxiété, une labilité émotionnelle.

Une pharmacopsychose cannabique (psychose cannabique aiguë) est un trouble d'évolution brève (de 8 jours à 4 semaines), de début brutal, concomitant de l'intoxication ou apparaissant dans le mois qui suit l'arrêt de l'intoxication. Il peut survenir dans un contexte de modification de la consommation de cannabis (produit plus dosé, forme galénique différente comme l'utilisation d'huile, d'herbe ou de résine très riche en D9-THC…). La personnalité prémorbide ne semble pas liée à des éléments schizoïdes ou schizotypiques. Il n'existe pas de terrain sous-jacent particulier en dehors de la vulnérabilité addictive du sujet consommateur.

Le tableau clinique comprend un délire aigu, brutal polymorphe dans ses mécanismes et ses thèmes, non systématisé, avec une adhésion totale au délire et l'absence de cause organique. Les principaux thèmes sont habituellement la persécution ou des idées de grandeur. Il s'accompagne souvent d'hallucinations visuelles et auditives et d'un automatisme mental avec syndrome d'influence (hallucinations intrapsychiques). Sur le plan de la participation affective, outre la labilité de l'humeur et l'anxiété, sont trouvées une dépersonnalisation, une déréalisation, et une impression de déjà-vu. Une légère désorganisation de la pensée et des symptômes de la lignée de Schneider (intrusion et diffusion de la pensée) sont décrits.

L'évolution de cette pathologie est identique à celle d'une bouffée délirante aiguë, mais les rechutes sont plus fréquentes lors de nouvelles consommations. La prise en charge thérapeutique doit comprendre une hospitalisation en psychiatrie, sous contrainte le plus souvent selon les dispositions de la loi de septembre 2013 (soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou en péril imminent) devant l'absence de consentement du patient en raison de son trouble et de la nécessité de soins. Le traitement pharmacologique doit combiner, après un bilan préthérapeutique (hémogramme, ionogramme sanguin dont la kaliémie, transaminases, gamma-glutamyltransférase, électrocardiogramme), des neuroleptiques sédatifs (loxapine, cyamémazine, par exemple) et des antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, par exemple). Une psychothérapie de soutien doit être envisagée ainsi qu'un traitement addictologique concomitant comprenant une approche comportementale combinée à des anxiolytiques non benzodiazépiniques (hydroxyzine, neuroleptique sédatif, par exemple) ainsi qu'une proposition d'arrêt de la consommation de tabac.[2]

État délirant aigu induit par la cocaïne

Les premiers cas d'hallucinations sous cocaïne ont été publiés dans la revue *Science* en 1889. Les psychostimulants, comme la cocaïne, peuvent produire des troubles délirants aigus chez des sujets sains et exacerber les symptômes positifs chez la majorité des schizophrènes. Un tableau psychotique aigu transitoire est

Définitions

L'état délirant aigu induit par une substance correspond dans la cinquième version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) au trouble psychotique induit par une substance ou un médicament. Il est défini par des hallucinations ou des idées délirantes apparaissant pendant une intoxication ou un sevrage, ou dans le mois qui a suivi. L'affection n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance (précédant le début de la prise de toxiques, persistant au-delà d'un mois environ après sevrage, antécédents d'épisodes récurrents non liés à une substance) et ne survient pas au décours de l'évolution d'un *delirium*. Les symptômes excédent ceux généralement associés à une intoxication aiguë ou à un sevrage. Les troubles psychotiques induits par une substance, chroniques ou prolongés, sont difficiles à distinguer d'un processus psychotique primaire.[1]

La dixième version de la *Classification internationale des troubles mentaux* (CIM 10) évoque un trouble psychotique lié à l'utilisation d'une substance psychoactive. L'analyse sémiologique doit retrouver des symptômes psychotiques au cours de l'utilisation d'une substance psychoactive ou dans les deux semaines qui suivent, leur persistance plus de 48 heures et une durée du trouble ne dépassant pas 6 mois. Le diagnostic de pharmacopsychose impose donc des critères cliniques stricts. De plus, il n'est pas aisé lorsque coexistent une consommation régulière de drogues et une symptomatologie psychotique.[2] •

RÉFÉRENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e éd.) [DSM-5]. APA, 2013.
2. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: critères diagnostiques pour la recherche (10e éd.) [CIM-10]. Paris: Masson, 2000.

TABLEAU 2

Diagnostics différentiels

- Intoxication par une substance avec perturbation des perceptions.
- Sevrage à une substance avec perturbation des perceptions.

Ces deux diagnostics s'associent à une altération des perceptions (scintillements lumineux, sons, illusions visuelles) avec une appréhension préservée de la réalité concernant ces expériences. Le patient reconnaît que les perceptions sont induites par la substance, n'y adhère pas et n'agit pas en fonction d'elles. Des flash-back secondaires à l'utilisation d'hallucinogènes peuvent survenir longtemps après l'arrêt de la substance.
Le diagnostic de trouble induit est plus probable qu'une intoxication ou qu'un sevrage lorsque la personne délirante ou hallucinée n'est pas consciente que ce qu'elle vit est directement dû à l'utilisation de la substance, lorsqu'on estime que les symptômes psychotiques excèdent ceux qui sont généralement associés au syndrome d'intoxication ou de sevrage et si les symptômes sont suffisamment sévères pour justifier une prise en charge clinique indépendante.

- État psychotique aigu dû à une affection médicale générale ; par exemple, un hypercorticisme secondaire à une maladie de Cushing. Un examen clinique complet et des examens complémentaires sont indispensables.

- État psychotique primaire ; différents arguments suggèrent que les symptômes psychotiques sont mieux expliqués par un trouble psychotique primaire que par un trouble induit par une substance comme l'apparition des symptômes qui précédent le début de l'utilisation de la substance, la survenue des symptômes pendant des périodes d'abstinence prolongée, le développement des symptômes qui excèdent largement ce à quoi on pourrait s'attendre, l'adhésion forte de la personne malade à son délire et aux hallucinations avec une perte du contact avec la réalité et la présence d'antécédents de troubles psychotiques primaires récurrents.

- Psychose puerpérale, manie ou mélancolie délirante, décompensation délirante d'une pathologie psychiatrique chronique ; une analyse sémiologique précise permet un bon diagnostic.

le plus fréquemment retrouvé chez des patients ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne.

Habituellement, les épisodes délirants aigus débutent quelques heures après la prise de cocaïne et s'amendent environ 24 heures après l'arrêt de la consommation. Le début des troubles est aigu une fois sur deux, progressif ou insidieux.

Les signes cliniques les plus fréquents sont des idées délirantes de mécanisme interprétatif, avec des thèmes de persécution (sentiment d'être suivi, crainte d'être pris en filature par la police, peur d'ennemis inconnus, sentiment d'être arrêté par la police). Sont retrouvées des hallucinations auditives, visuelles (animaux, ombres de personnes les épiant, visions de figures ou de mouvements géométriques à la périphérie du champ visuel, classiquement les yeux ouverts) ou tactiles. Il existe également des hallucinations cénesthésiques avec sensations de froid, de brûlures, d'électricité ou de picotements pouvant aller jusqu'à la sensation de grouillement sous la peau de parasites, de vers ou de microbes, que le patient finit par apercevoir en même temps qu'il les sent, lors d'un usage chronique de cocaïne. Ces sensations peuvent entraîner des lésions de grattage. Au niveau des muqueuses, il peut s'agir de la sensation que les lèvres, la bouche, la luette sont remplies de sable, de verre pilé, de morceaux de fil, que le sujet cherche à arracher avec le doigt ou des pinces. Une forte composante thymique avec agitation paroxystique et parfois des comportements violents, auto- ou hétéro-agressifs sont décrits. Un syndrome de dépersonnalisation (trouble de la conscience de soi), de déréalisation (perte de la notion de réalité), un sentiment subjectif d'étrangeté que le sujet ressent de manière angoissante, un tableau souvent marqué par un vécu interprétatif ou imaginatif peuvent être présents. Le profil évolutif de ce trouble est similaire à celui décrit pour le cannabis *(v. supra)*. La prise en charge thérapeutique doit être intégrée, c'est-à-dire qu'il faut prendre en compte à la fois le problème psychiatrique et le problème addictologique.[3]

État délirant induit par les amphétamines

Des états délirants aigus sont décrits au cours de consommations régulières d'amphétamines. Cliniquement, il existe un délire débutant par un vague sentiment de suspicion qui progressivement croît et s'enrichit d'idées délirantes de référence. Les hallucinations visuelles sont très fréquentes. Elles se résument à de simples illusions ou à des distorsions des perceptions visuelles. Les hallucinations auditives sont identiques à celles rencontrées habituellement dans les autres états délirants. Les voix sont hostiles, insultantes, faites d'ordres et de critiques. Les hallucinations cénesthésiques sont plus spécifiques et caractérisées par des picotements ou des démangeaisons suggérant la présence de petits animaux grouillant sous la peau *(speed bugs)*. Des micro-hallucinations tactiles ont été décrites. Il existe des stéréotypies caractérisées par des mouvements de balancement du corps d'avant en arrière, ainsi que des mouvements rythmiques de la bouche. Une désinhibition et une stimulation du désir sexuel peuvent être à l'origine de conduites sexuelles non protégées. La participation affective est marquée par une note thymique importante souvent sur le versant « excitation », parfois sur le versant « dépression » avec anxiété. Il n'existe pas de cause organique expliquant cet état clinique. L'évolution et la prise en charge thérapeutique sont similaires à ce qui a été décrit pour le cannabis *(v. supra)*.[4]

Autres substances en cause

Ecstasy

Les états délirants aigus induits par l'ecstasy sont marqués par des troubles à type d'illusion et d'hallucinations surtout visuelles, des états de dépersonnalisation, des troubles du sommeil, des manifestations dépressives, des manifestations anxieuses.[5]

LSD, psilocybine et phencyclidine

Le LSD et la psilocybine sont connus pour leurs effets hallucinogènes. Ils provoquent des pharmacopsychoses et des flash-backs. Leurs effets sont le plus souvent de durée brève. La phencyclidine (PCP) a été responsable de nombreux cas de troubles psychotiques précoces (parfois lors de la première prise) et durant quelques semaines.[6]

Opiacés

Ils peuvent induire des pharmacopsychoses avec une sémiologie assez semblable à ce qui est décrit pour le cannabis ou la cocaïne *(v. supra)*.[7]

Conclusion

Devant l'augmentation des prévalences des consommations de substances psychoactives illicites comme le cannabis ou la cocaïne, les tableaux d'état délirant aigu induits doivent faire partie de la décision diagnostique du praticien confronté à un état d'agitation. Il est important de faire une analyse minutieuse de l'anamnèse et de la sémiologie, et de prescrire les examens complémentaires permettant d'éliminer certains diagnostics différentiels (tableau 2). La prise en charge multimodale doit intégrer à la fois la psychiatrie et l'addictologie. •

L. Karila déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires BMS, Euthérapie, AstraZeneca, Lundbeck, Gilead, Sanofi Aventis, DA Pharma, Reckitt Bensicker et Bouchara-Recordati.
A. Petit, C. Speicher et G. Valmy déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
M. Lejoyeux déclare avoir collaboré ponctuellement avec Merck-Lipha et Lundbeck.
M. Reynaud déclare des interventions pour les entreprises Lundbeck, Ethypharm, Merck Serono, Reckitt, DA Pharma et Bioprojet ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par l'entreprise Lundbeck, Merck Serono, Reckitt, DA Pharma et Bioprojet.
A. Benyamina déclare avoir fait des conférences pour Bristol-Myers-Squibb, Euthérapie, Lundbeck et Merck-Serono, être investigateur clinique pour Euthérapie et être membre du board Reckitt-Benckiser.

RÉFÉRENCES

1. **Karila L.** Psychiatrie, pédopsychiatrie, addictologie. Medline, 2014.
2. **Karila L, Roux P, Rolland B, et al.** Acute and long-term effects of cannabis use: a review. Curr Pharm Des 2014;20:4112-8.
3. **Karila L, Petit A, Phan O, Reynaud M.** Les troubles psychotiques induits par la cocaïne: une revue synthétique. Rev Med Liege 2010;65:623-7.
4. **Bramness JG, Gundersen OH, Guterstam J, et al.** Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? BMC Psychiatry 2012;12:221.
5. **Vaiva G, Boss V, Bailly D, Thomas P, Lestavel P, Goudemand M.** An «accidental» acute psychosis with ecstasy use. J Psychoactive Drugs 2001;33:95-8.
6. **Mathias S, Lubman DI, Hides L.** Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. J Clin Psychiatry 2008;69:358-67.
7. **Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Dain S.** Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:65-85.

RÉSUMÉ **État délirant aigu induit par une substance**

L'état délirant aigu induit par une substance est l'une des causes à évoquer devant un état d'agitation dans un contexte clinique délirant aigu. Les patients sont le plus souvent vus aux urgences des hôpitaux. Un diagnostic rapide doit être posé. Une prise en charge thérapeutique intégrée doit être envisagée, c'est-à-dire tenant en compte à la fois les problèmes psychiatriques et addictologiques.

SUMMARY **Acute substance induced psychotic disorder**

An acute substance induced psychotic disorder is a cause to raise with a state of agitation in an acute delusional clinical setting. Patients are most often seen in hospital emergency rooms. Rapid diagnosis must be made. An integrated therapeutic management should be considered. Both psychiatric and addiction problems must be taken into account.

DÉPISTER LES FEMMES À HAUT RISQUE PENDANT LA GROSSESSE

Psychose du *post-partum*



Florence Gressier*, **, Aurélie Letranchant, Patrick Hardy*, ****
* Inserm UMR 1178, Équipe « Dépression, plasticité et résistance aux antidépresseurs » ;
** Service de psychiatrie, Univ Paris-Sud, AP-HP, centre hospitalo-universitaire de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.
florence.gressier@bct.aphp.fr

La période périnatale (grossesse et *post-partum*) s'accompagne de bouleversements à la fois somatiques et hormonaux mais aussi psychologiques, familiaux et sociaux. Elle est associée à un risque accru d'incidence ou de décompensation de pathologies psychiatriques.

La psychose du *post-partum* se caractérise par une symptomatologie riche et bruyante, avec des conséquences parfois dramatiques pour la mère et l'enfant. Il est important d'en connaître les spécificités cliniques et les facteurs de risque afin de permettre une prise en charge précoce et adaptée.

Son incidence est estimée à 1-2/1 000 naissances. Elle est donc moins fréquente que le baby blues et la dépression du *post-partum*. Le *baby blues* survient quelques jours après l'accouchement et touche 50 à 75 % des jeunes accouchées. La dépression du *post-partum* survient dans la première année, le plus souvent dans les 3 à 6 semaines, et s'observe chez 13 % des jeunes mères.[1]

Début brutal dans les 15 jours suivant l'accouchement

Différentes formes cliniques (psychoses délirantes aiguës, accès maniaques ou états mixtes, dépressions majeures, états schizophréniformes) ont été décrites avec des éléments communs.[1]

Les symptômes sont polymorphes, avec des fluctuations rapides du tableau clinique. Le début des troubles est brutal et précoce. Il se situe généralement dans les deux premières semaines suivant l'accouchement, parfois même dans les 48 à 72 premières heures du *post-partum*. La participation thymique est constante, d'allure souvent maniaque, avec une grande labilité thymique. On note une oscillation de la vigilance, une confusion et une angoisse majeure. Le délire est centré sur la naissance et l'enfant (négation de la maternité, sentiment de non-existence de l'enfant, conviction de substitution ou de mort de l'enfant, idées de filiation mystique…), avec une tonalité souvent persécutive. Ses mécanismes sont multiples et peuvent inclure des hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, cénesthésiques).

Bien qu'il ait été rapporté un intervalle libre d'environ 48 heures, des données récentes sont en faveur de symptômes prodromiques de tonalité hypomaniaque, dans les trois premiers jours, à type de troubles du sommeil, irritabilité, labilité de l'humeur, perplexité, détachement et confusion, ainsi que des troubles de la relation mère-bébé tels qu'une bizarrerie ou un défaut d'accordage. Un *baby blues* marqué doit alerter. Le risque de suicide et d'infanticide est majeur.

Facteurs de risque

Au niveau des facteurs de risque gynéco-obstétricaux, on trouve essentiellement la primiparité. Les modifications hormonales, les complications obstétricales (petit poids de naissance, décès périnatal, hémorragie de la délivrance, prééclampsie, césarienne en urgence) et le manque de sommeil pourraient également contribuer à la survenue du trouble.[1,2]

Concernant les facteurs socio-démographiques, un âge supérieur à 35 ans ainsi que le statut de mère célibataire pourraient être des situations à risque de psychose du *post-partum*. Il ne semble pas exister de différence selon le niveau socio-éducatif et l'ethnicité.

Les antécédents psychiatriques représentent un facteur de risque considérable. Un antécédent personnel de psychose du *post-partum* exposerait à un risque de 30 à 50 % de survenue d'un nouvel épisode lors d'une grossesse ultérieure. Un trouble bipolaire entraînerait un risque de 30 % de psychose du *post-partum*. Les patientes ayant arrêté leur traitement thymorégulateur, et plus particulièrement le lithium, auraient davantage de risque d'avoir un épisode de décompensation que celles l'ayant poursuivi (70 % *vs* 24 %).[2]

Les antécédents familiaux seraient également un facteur de risque important. Ainsi, chez les femmes ayant un trouble bipolaire et un antécédent de psychose du *post-partum* chez une apparentée du 1er degré, le risque s'élèverait à 74 %.[2]

Prise en charge

La psychose du *post-partum* est une urgence et nécessite une évaluation rapide. Il est important d'éliminer en premier lieu une pathologie somatique (*v.* annexe sur www.larevuedupraticien.fr). Les principaux diagnostics différentiels sont la thrombophlébite cérébrale, la rétention placentaire et les causes infectieuses de confusion mentale. Ainsi, un examen clinique approfondi doit être fait en urgence, comprenant un examen gynécologique et neurologique.

Il est nécessaire de réaliser un bilan biologique pour éliminer une cause métabolique ou nutritionnelle, ainsi qu'une angiotomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique afin d'écarter une thrombophlébite cérébrale.

À la phase aiguë, la symptomatologie conduit à une hospitalisation en urgence en service de psychiatrie d'adultes, afin notamment de prévenir un risque de suicide ou d'infanticide. Une hospitalisation sous contrainte peut s'avérer nécessaire. Une prise en charge en unité mère-bébé peut être proposée dans un second temps.[3]

Sur le plan médicamenteux, il n'existe pas actuellement de recommandations spéci-

fiques. Un traitement psychotrope doit rapidement être mis en place.[4] Il doit être guidé par le tableau clinique, les antécédents psychiatriques personnels et familiaux, ainsi que par la réponse antérieure aux traitements psychotropes. Un traitement sédatif et anxiolytique est généralement nécessaire. Un traitement antipsychotique, privilégiant les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, amisulpride), est souvent le traitement de première intention. La posologie est adaptée suivant la clinique. La poursuite de l'allaitement est habituellement incompatible avec l'état clinique de la femme. Elle n'est pas recommandée en cas de prescription d'antipsychotique ou d'un thymorégulateur, en l'absence de données suffisantes, du fait des risques potentiels pour le nouveau-né. Un traitement thymorégulateur, par sels de lithium préférentiellement, ou acide valproïque, ou carbamazépine, est utilisé selon la clinique et/ou en présence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles bipolaires. S'il existe des symptômes dépressifs, un traitement antidépresseur peut être prescrit avec prudence compte tenu du lien entre trouble bipolaire et psychose du *post-partum* et du risque de virage maniaque ou de cycles rapides. Bien que la monothérapie soit préférable, une bithérapie est souvent indispensable.

L'électroconvulsivothérapie peut également s'avérer un outil thérapeutique de choix, permettant une amélioration plus rapide des symptômes. Elle est indiquée lorsque la symptomatologie est particulièrement sévère et en cas de danger vital pour la mère et/ou pour l'enfant, de risque majeur de suicide ou d'infanticide, de résistance au traitement et/ou d'intolérance aux psychotropes.

L'abord psychothérapeutique est également essentiel et concerne la femme, la relation mère-enfant, incluant le père et la famille.

Le lien mère-bébé doit ainsi être maintenu ou restauré dès que possible avec des rencontres « médiatisées ».

Au décours de l'hospitalisation, les soins sont poursuivis en ambulatoire, avec une prise en charge pluridisciplinaire, permettant notamment l'accompagnement et le soutien de la relation mère-enfant. La situation peut faire l'objet dans certains cas d'une information préoccupante ou d'un signalement, avec parfois le recours à une ordonnance de placement provisoire de l'enfant.

L'évolution est en général spontanément résolutive en quelques mois. Dans 30 % des cas, il s'agit d'un épisode unique ; 60 % vont évoluer vers un trouble thymique et 10 % vers une schizophrénie. La récidive lors d'une nouvelle grossesse est de l'ordre de 30 %.[1, 2]

TABLEAU

Comparaison entre psychose et dépression du *post-partum*

	Psychose du *post-partum*	Dépression du *post-partum*
Prévalence	0,1-0,2 %	13-15 %
Facteurs de risque	Antécédent personnel et familial de psychose du *post-partum* Trouble bipolaire personnel ou familial Génétiques Changements hormonaux Primiparité Privation de sommeil	Antécédent de dépression Dépression/anxiété durant la grossesse Antécédent psychiatrique familial Changements hormonaux Événements de vie stressants Faible support social Relation maritale faible
Début des troubles	Brutal, le plus souvent dans les 2 premières semaines	2 semaines à 1 an du *post-partum*
Symptômes	Manie Fluctuation thymique Idées délirantes Hallucinations Confusion Troubles du comportement Perplexité	Tristesse de l'humeur Perte d'intérêt Modification de poids Insomnie ou hypersomnie Agitation psychomotrice Asthénie, perte d'énergie Sentiment de culpabilité Autodévalorisation Difficulté de concentration
Prise en charge	Hospitalisation Antipsychotiques Thymorégulateurs Électroconvulsivothérapie Antidépresseurs (avec prudence) Lien mère-enfant	Hospitalisation ou suivi ambulatoire Antidépresseurs Psychothérapie Électroconvulsivothérapie Lien mère-enfant
Risque de récidive	30-50 %	40 %
Évolution	30 % épisode unique 60 % trouble thymique 10 % schizophrénie	25 % épisodes non puerpéraux

Prévention et dépistage précoce

Le dépistage des femmes à haut risque de psychose du *post-partum* doit être réalisé précocement pendant la grossesse, notamment lors de l'entretien prénatal précoce. Les femmes ayant un trouble bipolaire ou un antécédent personnel ou familial de psychose du *post-partum* doivent être surveillées étroitement.

Un traitement prophylactique en *post-partum* immédiat peut être discuté, notamment en cas d'antécédents personnels de psychose du *post-partum* ou de trouble bipolaire.[4] Plusieurs études montrent que les sels de lithium permettent de prévenir les récidives dans le *post-partum*. L'utilisation d'autres thérapeutiques est moins documentée. Ainsi, la carbamazépine pourrait être également

utilisée en deuxième intention. Une étude a rapporté un bénéfice de l'olanzapine. Le divalproate n'a pas montré de bénéfice dans la prévention de la psychose du *post-partum*. L'utilisation d'estrogènes est controversée, tandis que la progestérone n'apporterait aucun bénéfice.

Les symptômes prodromiques doivent pouvoir être dépistés précocement. L'éducation de la femme qui a déjà eu une psychose du *post-partum* ou est suivie pour un trouble bipolaire et de son entourage est primordiale, l'apparition de symptômes devant amener à consulter rapidement. Les acteurs du soin en périnatalité doivent repérer les spécificités de la psychose du *post-partum* comparées à la dépression du *post-partum* (*v.* tableau)[5] et pouvoir diriger la femme vers des soins psychiatriques adéquats. Des stratégies de prévention sont à organiser de manière pluridisciplinaire.

Conclusion

La psychose puerpérale a une place particulière au sein des pathologies psychiatriques périnatales. Malgré un cadre nosographique non spécifique, les données actuelles rendent compte du lien entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire. Les enjeux résident dans la prévention de sa survenue et l'intervention précoce. À plus long terme, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire avec une attention toute particulière sur la relation mère-bébé. •

Une place et une étiopathogénie encore débattues

Bien que décrite dès l'Antiquité, la place de la psychose du *post-partum* au sein des classifications reste encore débattue. En France, elle est individualisée et décrite comme une psychose délirante aiguë.[1]

Le DSM-5 l'intègre dans les troubles psychiatriques (épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte d'un trouble dépressif majeur, bipolaire I ou II, trouble psychotique bref) débutant dans le péripartum (pendant la grossesse ou dans les 4 premières semaines du *post-partum*). Dans la CIM-10, elle est incluse dans les troubles mentaux et du comportement sévères associés à la puerpéralité, non classés ailleurs (F53.1).

La plupart des auteurs suggèrent un lien étroit entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire.[2]

Sur le plan hormonal, une des hypothèses serait l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques aux variations de taux de stéroïdes sexuels.

Une altération de la régulation du système immunitaire pourrait jouer un rôle dans la survenue de la psychose du *post-partum*. Cette hypothèse est renforcée par des modifications retrouvées dans l'expression des micro-ARN, régulateurs de l'expression des gènes. Du point de vue génétique, le gène du transporteur de la sérotonine (les polymorphismes 5-HTTLPR et 5-HTTVNTR) pourrait être une piste intéressante. Enfin, des études *genome-wide* ont suggéré l'implication des chromosomes 16p13 et 8q24.[3, 4]

RÉFÉRENCES

1. **Dayan J.** Clinique et épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du *post-partum*. Revue et synthèse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:549-61.
2. **Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL.** A review of postpartum psychosis. J Womens Health (Larchmt) 2006;15:352-68.
3. **Weigelt K, Bergink V, Burgerhout KM, Pescatori M, Wijkhuijs A, Drexhage HA.** Down-regulation of inflammation-protective microRNAs 146a and 212 in monocytes of patients with postpartum psychosis. Brain Behav Immun 2013;29:147-55.
4. **Kumar HB, Purushottam M, Kubendran S, et al.** Serotonergic candidate genes and puerperal psychosis: an association study. Psychiatr Genet 2007;17:253-60.

F. Gressier déclare avoir participé à des actions de formation pour les laboratoires Lundbeck et Servier et avoir obtenu une bourse de post-doctorat (2011-2012) des laboratoires Servier.
A. Letranchant et P. Hardy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA PSYCHOSE PUERPÉRALE SONT PRÉSENTÉS EN « ANNEXE WEB » SUR LE SITE WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR (V. SOMMAIRE ÉLECTRONIQUE/COMPLÉMENTS WEB DU DOSSIER ÉTATS DÉLIRANTS)

RÉSUMÉ Psychose du *post-partum*

La psychose du *post-partum* est une pathologie rare avec une incidence estimée à 1-2/1 000 naissances. Les données actuelles sont en faveur d'un lien étroit entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire. Le tableau clinique est polymorphe et fluctuant. Il comprend une labilité thymique, une confusion, des éléments délirants, des hallucinations et des troubles du comportement. La psychose du *post-partum* peut avoir des conséquences dramatiques. Il s'agit d'une urgence psychiatrique qui nécessite une attention médicale immédiate afin d'exclure toute cause organique. Ainsi, une détection précoce des symptômes et un traitement adapté sont essentiels. Une prise en charge rapide et efficace est nécessaire pour la santé de la mère, de l'enfant, ainsi que pour le lien mère-enfant. Les professionnels de la santé périnatale doivent être attentifs au dépistage des symptômes de la psychose du *post-partum*. La psychoéducation des patients et de leur famille est primordiale.

SUMMARY Post-partum psychosis

Postpartum psychosis occurs in 1-2/1000 childbearing women. It is commonly admitted that it belongs to bipolar disorder with psychotic features. A strong link between puerperal psychosis and bipolar disorder has been established. Symptoms include rapid mood fluctuations, confusion, delusions, hallucinations and bizarre behaviour. It can lead to devastating consequences. It is a psychiatric emergency that requires an urgent evaluation to exclude any organic cause. Therefore, early identification and appropriate treatment are critical. A quick and effective relief is necessary for maternal and child health and mother-infant relationship. Perinatal health professionals have to be accurate screening postpartum psychosis symptoms and have to educate patients and their family.

RÉFÉRENCES

1. **Dayan J.** Clinique et épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du post-partum. Revue et synthèse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:549-61.
2. **Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL.** A review of postpartum psychosis. J Womens Health (Larchmt) 2006;15:352-68.
3. **Glangeaud-Freudenthal NM, Howard LM, Sutter-Dallay AL.** Treatment - mother-infant inpatient units. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:147-57.
4. **Doucet S, Jones I, Letourneau N, Dennis CL, Blackmore ER.** Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. Arch Womens Ment Health 2011;14:89-98.
5. **Doucet S, Dennis CL, Letourneau N, Blackmore ER.** Differentiation and clinical implications of postpartum depression and postpartum psychosis. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2009;38:269-79.

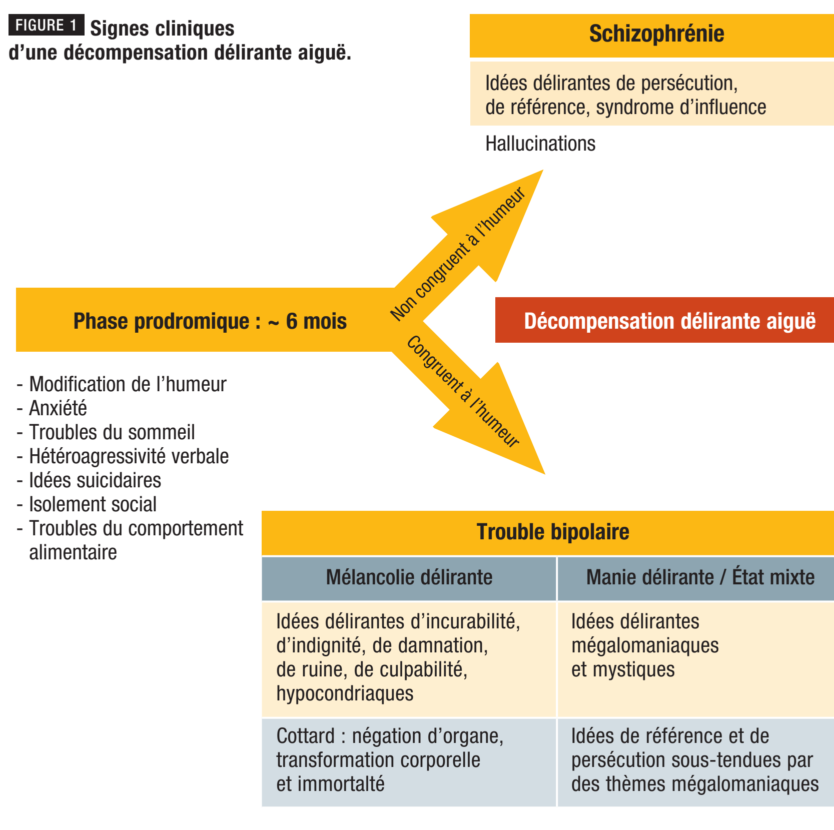
DES PRODROMES DANS PLUS DE 2 TIERS DES CAS DANS LES 6 MOIS QUI PRÉCÈDENT

Décompensation délirante aiguë des pathologies psychiatriques



Catherine Faget-Agius, Christophe Lançon
Service de psychiatrie adulte, CHU La Conception, 13385 Marseille Cedex 05, France.
catherine.faget@ap-hm.fr ; christophe.lancon@ap-hm.fr

La schizophrénie et le trouble bipolaire constituent deux grandes pathologies psychiatriques qui nécessitent une prise en charge thérapeutique au long cours. Leur cours évolutif est fait d'épisodes aigus et de périodes de rémission. Un des principaux objectifs thérapeutiques, après avoir traité l'épisode aigu, est de prévenir les rechutes. Plus de la moitié des patients rechutent dans les 2 ans qui suivent un premier épisode de schizophrénie et plus de 90 % des patients diagnostiqués bipolaires font au moins une rechute au cours de leur vie.[1, 2] Le plus souvent, les rechutes se manifestent par la réapparition d'idées délirantes aiguës, que ce soit dans le cadre de la schizophrénie ou du trouble bipolaire.



Repérer les signes prodromiques

Les signes prodromiques d'une décompensation délirante aiguë sont présents dans 66 à 100 % des cas et apparaissent dans les 6 mois qui précèdent l'acmé de la décompensation.[3]

Le patient a souvent initialement une modification de l'humeur, avec une humeur dépressive, un manque de plaisir ; ou à l'opposé une humeur expansive et labile, avec une agitation psychomotrice et une irritabilité. On note également la présence de troubles de la volition avec une baisse de l'élan vital, une asthénie, une restriction des centres d'intérêts. Les symptômes anxieux sont aussi présents très tôt avec une sensation de tension interne, une préoccupation excessive sur sa santé ou sur des problèmes mineurs du quotidien. Le patient se plaint également de troubles du sommeil qui doivent être un signe d'alerte quelle qu'en soit la forme (insomnie d'endormissement, matinale ou totale, hypersomnie, inversion du cycle nycthéméral).

À un stade plus avancé de la phase prodromique, une hétéro-agressivité verbale apparaît, pouvant prendre la forme d'une coprolalie* ou d'un autoritarisme. Le patient commence à avoir des idées suicidaires, ne ressent plus le besoin d'avoir des contacts sociaux et s'isole

* Coprolalie : tic de langage qui consiste à tenir des propos grossiers et obscènes.

TABLEAU 1 Évaluation du risque suicidaire

Niveau d'intentionnalité	Antécédents	Présence de comorbidités	Présence de signes cliniques favorisant le passage à l'acte	Environnement du patient
Planification suicidaire	Personnels de TS : rechercher les moyens employés	Addictives : favorisent le passage à l'acte et augmentent le délire	Agitation	Événement de vie précipitant ou aggravant : rupture, conflit, échec, deuil
Moyens à disposition pour mettre en œuvre ses plans	Familiaux de TS ou de suicide abouti	Psychiatriques	Insomnie persistante	Soutien et présence de l'entourage familial ou amical
Létalité potentielle des moyens		Somatiques	Impulsivité	Capacité d'accès aux soins
			Actes imposés par un syndrome d'influence	
			Absence de conscience des troubles	

TS : tentative de suicide.

donc socialement et professionnellement. En parallèle, des troubles du comportement alimentaire apparaissent, se manifestant soit par une restriction alimentaire, soit par une hyperphagie et une désorganisation du rythme des prises alimentaires (fig. 1).[4]
Ces signes prodromiques ne sont ni spécifiques à la schizophrénie ni au trouble bipolaire. Il est important de savoir les repérer afin d'intervenir au plus tôt et d'éviter une hospitalisation.

Diagnostiquer une décompensation délirante aiguë

Le tableau clinique d'une décompensation délirante aiguë est généralement bruyant.

Dans la schizophrénie

On note la réapparition ou l'exacerbation d'idées délirantes et/ou d'hallucinations. La réalité est transformée par les fausses croyances du sujet et donne lieu à un vécu délirant. Le patient exprime alors des idées délirantes de persécution croyant qu'une ou plusieurs personnes lui veulent du mal et qu'il est au centre d'un complot. On trouve également des idées délirantes de référence, le patient ayant l'impression qu'on parle de lui, qu'on lui envoie des messages à travers les émissions télévisuelles ou les journaux. Il peut également avoir l'impression qu'une action occulte dirige ses pensées, ses mouvements, ses sentiments, il s'agit alors du syndrome d'influence. De plus, la réalité peut également être transformée par des troubles perceptuels qui sont à l'origine des hallucinations. Les hallucinations les plus fréquentes dans la schizophrénie sont les hallucinations auditives, elles se manifestent souvent par des attitudes d'écoute et une soliloquie. Les patients rapportent également des hallucinations cénesthésiques (sensation de toucher, d'effleurement, de piqûre, de brûlure) qu'ils intègrent dans un vécu délirant d'ensorcellement ou de possession. Des hallucinations gustatives et olfactives sont aussi notées, alors que les hallucinations visuelles sont très rares dans la schizophrénie et doivent avant tout faire évoquer une organicité. Enfin, lors d'une décompensation délirante aiguë de schizophrénie, une désorganisation est présente. Le patient a un comportement bizarre, sourit sans raison, peut avoir des stéréotypies verbales ou motrices.

Dans le trouble bipolaire

La décompensation thymique est au premier plan, avec soit des éléments en faveur d'un épisode dépressif majeur (humeur triste, anhédonie, sentiment d'inutilité, ruminations anxieuses), soit des éléments en faveur d'un épisode maniaque (humeur exaltée, tachypsychie, logorrhée, hyperactivité, désinhibition). Les éléments dépressifs et maniaques peuvent coexister au cours d'un même épisode de décompensation thymique, on parle alors d'état mixte. Des éléments délirants aigus tels que des idées délirantes et/ou des hallucinations peuvent être présents en même temps que les éléments thymiques, constituant ainsi les formes cliniques avec caractéristiques psychotiques.
Les éléments délirants sont dits congruents à l'humeur, c'est-à-dire de tonalité négative en cas de dépression ou de tonalité positive dans une manie. Lorsqu'il s'agit d'un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) sévère

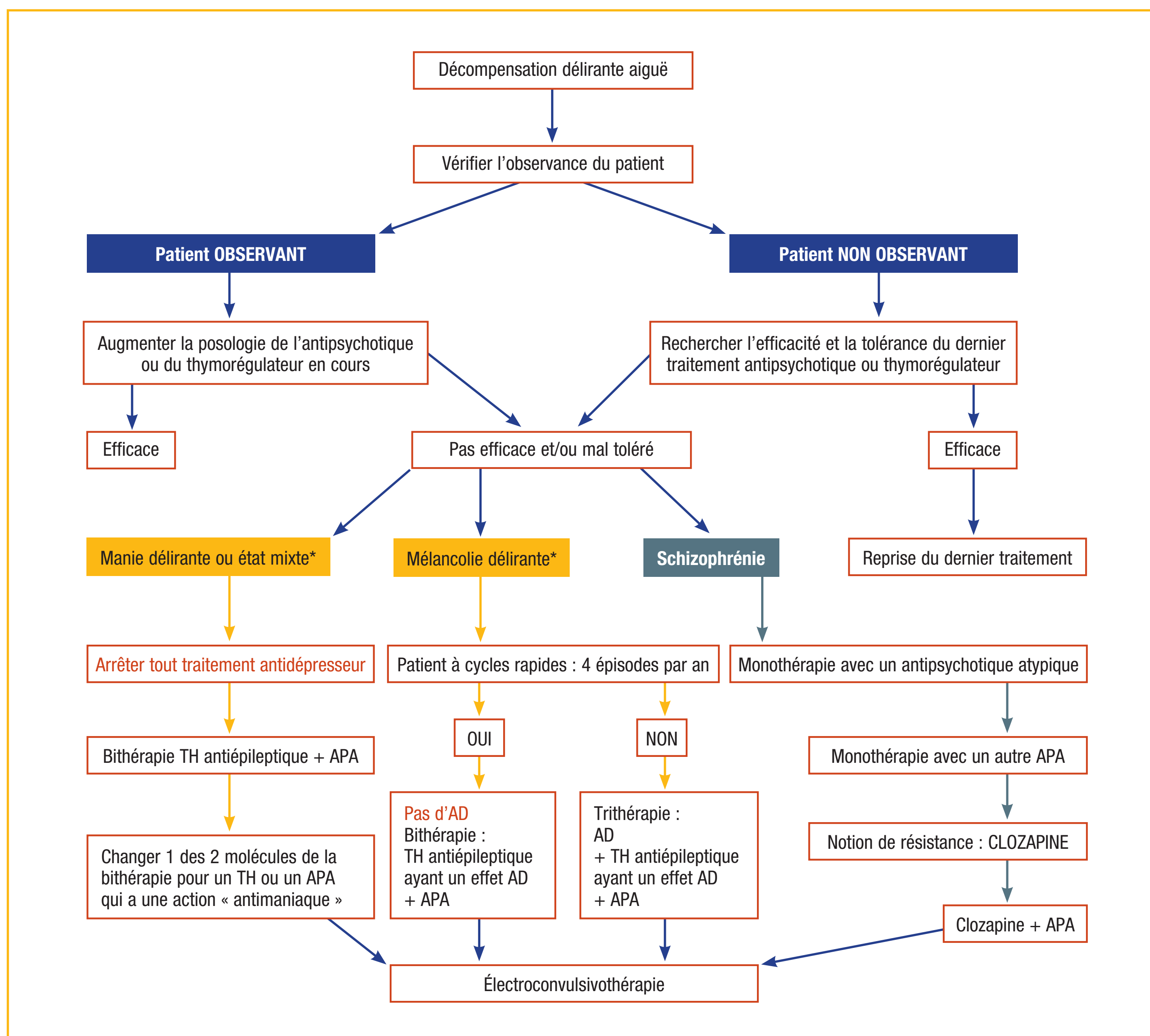


FIGURE 2 **Arbre décisionnel de prise en charge d'une décompensation délirante aiguë.**
* La manie délirante, l'état mixte ou la mélancolie délirante entrent dans le cadre d'un diagnostic de trouble bipolaire. Les patients « à cycles rapides » ont au moins 4 épisodes thymiques par an, on parle alors de trouble bipolaire à cycles rapides.
AD : antidépresseur ; **APA** : antipsychotique atypique ; **TH** : thymorégulateur.

avec caractéristiques psychotiques, on parle de mélancolie délirante. Le patient exprime alors des idées délirantes d'incurabilité, d'indignité, de damnation, de ruine. On retrouve aussi des idées délirantes de culpabilité, le patient se culpabilisant plus de la moitié de la journée pour des faits mineurs, ainsi que des idées délirantes hypocondriaques. Une forme particulière de mélancolie délirante est le syndrome de Cotard dont les thèmes délirants sont la négation d'organe, la transformation corporelle et l'immortalité. Enfin, des idées délirantes non congruentes à l'humeur notamment à thème de persécution ou des hallucinations peuvent également être présentes dans les épisodes mélancoliques.
En ce qui concerne les épisodes maniaques, les thèmes délirants sont la mégalomanie, qui est souvent enrichie d'éléments mystiques, les sujets se pensant ainsi investis d'une mission divine. On trouve également des idées

TABLEAU 2 Antipsychotiques et thymorégulateurs à prescrire en cas de décompensation délirante aiguë

Antipsychotiques atypiques			Thymorégulateur		
				À visée antimaniaque ou mixte	À visée antidépressive
Amisulpride	1	Schizophrénie	**Téralithe**	OUI	OUI
	2	1 200 mg	Posologies à adapter en fonction du dosage plasmatique de téralithe		
	3	400 mg maximum par prise en 1 à 3 fois/j	Bilan pré-lithium avant instauration		
	4	Prise de poids Hyperprolactinémie Symptômes extrapyramidaux	Prise de poids Insuffisance rénale chronique Dysthyroïdie Troubles du rythme cardiaque		
Olanzapine	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Carbamazépine**	OUI	NON
	2	20 mg	600 à 1 200 mg		
	3	10 à 20 mg par jour en 1 ou 2 prises	Dosage plasmatique de carbamazépine		
	4	Prise de poids Diabète Hypercholestérolémie	Inducteur enzymatique Prise de poids		
Rispéridone	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Oxcarbazépine**	OUI	NON
	2	16 mg	2 400 mg		
	3	Initier à 2 mg puis augmenter par palier de 2 mg dans la schizophrénie et de 1 mg dans la manie par jour jusqu'à 8 mg	Initier à 600 mg en 2 prises Augmenter par palier de 600 mg/j		
	4	Symptômes extrapyramidaux Hyperprolactinémie	Hyponatrémie Ataxie, tremblements Troubles gastro-intestinaux		
Aripiprazole	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Valproate**	OUI	OUI
	2	30 mg	2 500 mg		
	3	15 à 30 mg par jour en une prise	Initier à 750 mg répartis 2 à 3 fois/j Augmenter en fonction du dosage plasmatique de valproate		
	4	Impatiences Akathisie Tremblements	Hépatopathies Prise de poids		

Quétiapine	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Valpromide**	OUI	OUI
	2	800 mg	1 800 mg		
	3	J1 : 400 mg J2 : 600 mg À prendre 1 heure avant le repas	Initier à 300 ou 600 mg et augmenter par palier de 300 mg tous les 3 jours		
	4	Sédation Prise de poids	Hépatopathies Prise de poids		
Clozapine	1	Schizophrénie pharmacorésistante	**Lamotrigine**	NON	OUI
	2	900 mg	700 mg		
	3	Initier à 25 mg et augmenter par palier de 25 mg par semaine Hémogramme 1 fois par semaine pendant 18 semaines puis 1 fois par mois (carnet de suivi de Leponex)	Initier à 50 mg/j pendant 2 semaines Augmenter par palier de 50 mg toutes les 2 semaines Adapter la posologie en fonction du dosage plasmatique de lamotrigine		
	4	Agranulocytose Tachycardie Myocardite Sédation	Éruptions cutanées Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson Atteinte hépatique		

1 : indications ; **2 :** posologie initiale ; **3 :** modalités de prescription ; **4 :** effets indésirables.

de référence, également sous-tendues par des idées mégalomaniaques : la télévision ou les journaux leur adressent des messages personnels parce qu'ils sont célèbres ou importants. Les thèmes délirants de persécution peuvent être également présents et sont soit congruents à l'humeur s'ils sont en relation directe avec les idées mégalomaniaques (la persécution est, dans ces cas, la conséquence du pouvoir ou de l'importance particulière du sujet), soit non congruents au même titre que les idées de pensées imposées ou de diffusion de la pensée (qui sont cependant des thèmes délirants plus rares dans la manie) [fig. 1].[5]

Évaluer le risque suicidaire

Le risque de suicide est majeur lors d'une décompensation délirante aiguë : 15 % des patients atteints de troubles bipolaires et 10 % des patients atteints de schizophrénie décèdent par suicide. Il est donc indispensable de rechercher la présence d'idées suicidaires devant toute décompensation délirante aiguë et d'évaluer le risque suicidaire (tableau 1).[6] Cette évaluation est un facteur déterminant de la modalité de prise en charge thérapeutique en ambulatoire ou en hospitalisation.

Rechercher des comorbidités

Les comorbidités, si elles ne sont pas diagnostiquées et prises en charge, peuvent être responsables d'une réponse thérapeutique partielle. Les comorbidités addictives sont très fréquentes et accentuées lors des épisodes de décompensation délirante aiguë. Il faut rechercher une consommation d'alcool, une prise de substances psycho-actives illicites telles que le cannabis, des stimulants, des opiacés et une surconsommation de benzodiazépines ou d'hypnotiques. Des comorbidités psychiatriques peuvent également être présentes, comme un trouble anxieux, un épisode dépressif majeur comorbide d'une décompensation de schizophrénie. Enfin, les comorbidités somatiques sont également importantes à rechercher car elles vont guider le choix thérapeutique ; obésité, diabète, hypercholestérolémie, dysfonction thyroïdienne, troubles du rythme cardiaque, troubles neurologiques (rigidité extrapyramidale, tremblement, akathisie**) sont les plus fréquentes.[6, 7]

La recherche de ces comorbidités se fait par un entretien psychiatrique, un examen clinique somatique, un électrocardiogramme et un bilan biologique. Une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) n'est indiquée, dans le cadre d'une décompensation délirante aiguë d'une pathologie psychiatrique connue, qu'en cas de modification de la symptomatologie psychiatrique, d'atypicité ou de signes neurologiques associés (en dehors des signes évoquant un syndrome parkinsonien).

* Akathisie : sensation gênante ressentie par le patient comme l'impossibilité de rester assis ou de rester en place.

Traiter

Une décompensation délirante aiguë est une urgence thérapeutique. L'indication d'hospitalisation est fondée sur l'intensité du syndrome délirant et des éléments thymiques dans le cadre du trouble bipolaire, sur la capacité du patient à critiquer son délire, sur l'adhésion du patient aux soins et sur l'évaluation du risque suicidaire. Si le patient refuse les soins alors qu'il y a une indication d'hospitalisation, on doit avoir recours à une hospitalisation sous contrainte. L'objectif thérapeutique principal est de réinstaurer un traitement de fond, c'est-à-dire un antipsychotique pour un patient atteint de schizophrénie[8] et un thymorégulateur pour un patient ayant un trouble bipolaire[9] (tableau 2). Il est impératif devant tout épisode maniaque ou mixte d'arrêter un traitement antidépresseur en cours (fig. 2). Le traitement instauré doit être maintenu 6 à 8 semaines aux posologies maximales tolérées afin de pouvoir juger de son efficacité. Si plusieurs lignes de traitement s'avèrent inefficaces, un traitement par électroconvulsivothérapie est proposé en complément du traitement médicamenteux de fond. Un traitement efficace est maintenu au long cours pour prévenir une nouvelle décompensation délirante aiguë.

Évolution et prévention

L'évolution est en général favorable après plusieurs semaines de traitement de fond bien conduit avec un amendement, voire une disparition complète des éléments délirants. Cependant, entre 10 et 20 % des patients gardent des symptômes résiduels qui étaient absents auparavant. De plus, faire une décompensation délirante aiguë augmente le risque d'apparition de symptômes résistants et le risque de récidive. C'est pourquoi la prévention de la décompensation délirante aiguë est un objectif majeur de la prise en charge à long terme des pathologies psychiatriques.[10] Elle passe par le maintien d'un traitement de fond aux posologies maximales efficaces. Il est impératif d'associer ce traitement à des traitements non pharmacologiques pour favoriser l'acceptation de la maladie et l'observance thérapeutique, et pour améliorer la qualité de vie des patients.

Conclusion

La décompensation délirante aiguë est la réapparition ou la majoration d'éléments délirants chez un patient déjà suivi pour un trouble bipolaire ou une schizophrénie. Elle est souvent le résultat d'une mauvaise ou non-observance médicamenteuse. C'est pourquoi il faut de manière préventive veiller à la prise du traitement prescrit. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Décompensation délirante aiguë des pathologies psychiatriques**

Les décompensations délirantes aiguës sont très fréquentes dans la schizophrénie (plus de 50 % des cas à 2 ans) et dans le trouble bipolaire (90 % des patients). Le diagnostic précoce repose sur la reconnaissance des signes prodromiques qui sont présents dans plus de 50 % des cas dans les 6 mois qui précèdent la décompensation. Ces signes, non spécifiques, sont une modification de l'humeur, une recrudescence anxieuse, des troubles du sommeil et de l'alimentation et l'apparition d'idées suicidaires. À une phase plus avancée, apparaissent les éléments délirants aigus qui sont très souvent des idées délirantes de persécution et des hallucinations dans la schizophrénie, et un syndrome délirant congruent à l'humeur dans le cadre du trouble bipolaire. La prise en charge thérapeutique doit être la plus précoce possible et consiste à majorer ou à réinstaurer le traitement de fond antipsychotique ou thymorégulateur. La prévention est capitale et consiste au maintien du traitement de fond au long cours et à une prise en charge psychosociale.

SUMMARY **Acute delirium in decompensated schizophrenia and bipolar disorder**

Acute delirium is common in decompensated schizophrenia and bipolar disorder: more 50% in two years after the first episode of schizophrenia and 90% of patients with a diagnosis of bipolar disorder. Early signs precede in more 50% of cases the delirious exacerbation of 6 months. These non-specific signs are a change in the mood, an increase of anxiety, sleep and food disorders and suicidal ideation. After this prodromal phase, a persecutory delusion and hallucinations are often present in decompensated schizophrenia. In decompensated bipolar disorder, the delusional syndrome is congruent with the mood. The care should be the earliest possible. The treatment by antipsychotic or mood stabilizer must be increased or re-introduced and maintained during a long time in order to prevent a relapse. In parallel, a psychosocial care must be instituted.

RÉFÉRENCES

1. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1993;50:457-65.
2. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.
3. Bechdolf A, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Self-experienced vulnerability, prodromal symptoms and coping strategies preceding schizophrenic and depressive r elapses. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr 2002;17:384-93.
4. Bouhlel S, Jones Y, Khelifa E, Msolly M, Melki W, El-Hechmi Z. Les prodromes des rechutes schizophréniques : étude descriptive et comparative. Encéphale 2012;38:397-403.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). APA, 2013.
6. Haute Autorité de santé. Troubles bipolaires ALD 23. Guide médecin, 2009. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200909/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf
7. Haute Autorité de santé. Schizophrénies ALD 23. Guide médecin, 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
8. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.
9. Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al.; Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologique (AFPBN). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : résultats. Encéphale 2010;36:S86-102.
10. Passerieux C, Caroli F, Giraud-Baro E. Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. Encéphale 2009;35:586-94.

États délirants organiques

Guillaume Airagnes, Silla M. Consoli
UF de psychologie et psychiatrie de liaison et d'urgences, service universitaire de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé,hôpitaux universitaires Paris-Ouest, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France.
guillaume.airagnes@egp.aphp.fr
silla.consoli@egp.aphp.fr

On définit par un état délirant organique tout épisode délirant ayant pour cause une affection médicale. Cette situation concerne environ 6 % des états délirants.[1]
Il serait préférable de parler de psychose organique, car les symptômes ne sont pas uniquement de nature délirante, mais peuvent aussi consister en une désorganisation psychique ou une symptomatologie déficitaire.
Certaines caractéristiques cliniques doivent alerter et orientent vers une cause organique en raison de leur atypicité, tels que l'absence d'antécédents psychiatriques personnels et familiaux, un retard mental associé, un début brutal, des hallucinations visuelles, un caractère onirique du délire, une fluctuation importante des symptômes, une altération cognitive sévère et un effet paradoxal ou une absence d'efficacité du traitement.[2]
Un syndrome confusionnel, une crise convulsive ou un syndrome méningé permettent de réfuter une étiologie exclusivement psychiatrique.
Une critique du délire est également très peu en faveur d'un trouble psychiatrique.

Particularités selon les différentes causes organiques

Causes toxiques et iatrogènes

Intoxications
V. tableau 1.[1, 3]
Pharmacopsychoses
V. p. 228.[3]

Causes endocriniennes et métaboliques

Une symptomatologie psychotique, associée ou non à un état dépressif, doit faire rechercher une hypothyroïdie, particulièrement chez le sujet âgé.
Les tableaux psychotiques sont très rares dans l'hyperthyroïdie, dans la maladie de Cushing et la maladie d'Addison.[1]
Dans la maladie de Niemann Pick de type C, les troubles psychotiques font partie intégrante du tableau clinique habituel. Une paralysie supranucléaire verticale du regard est presque toujours présente.
Les troubles du cycle de l'urée peuvent se révéler par un trouble schizophréniforme, de même que les maladies de surcharge lysosomiale, la xanthomatose cérébro-tendineuse et la maladie de Wilson, qui se présente sous cette forme dans 10 % des cas, les neuroleptiques aggravant la symptomatologie.[2]
Les carences vitaminiques (vitamine PP, folates et vitamine B_{12}) sont fréquentes chez le sujet âgé et peuvent se manifester par un épisode schizophréniforme ou de mélancolie délirante. Elles peuvent également aggraver la sévérité des symptômes chez un patient schizophrène.[1, 3, 4]

Causes infectieuses

À la phase aiguë de la méningo-encéphalite herpétique, on peut observer des hallucinations gustatives ou olfactives associées à des crises convulsives partielles à type d'absences.
La maladie de Lyme associe parfois des éléments délirants à des troubles neurologiques sensitifs et/ou moteurs.
La neurocysticercose, le neuropaludisme et la tuberculose cérébrale incluent rarement des éléments psychotiques dans leur tableau clinique.
La neurosyphilis se présente dans environ 20 % des cas sous la forme d'un trouble psychotique.[1] Des symptômes psychotiques peuvent s'observer au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les mécanismes délirants sont plutôt intuitifs et interprétatifs.

Maladies inflammatoires et auto-immunes

Dans la sclérose en plaques, la prévalence de symptômes psychotiques est d'environ 3 %.[5]
Les symptômes psychotiques, exceptionnellement isolés, peuvent s'observer au cours du lupus et de la sarcoïdose.

Autres causes d'atteinte du système nerveux central

Au cours d'une crise d'épilepsie, 10 % des patients ont des hallucinations, principalement dans l'épilepsie temporale partielle.[1, 4] Un processus expansif intracrânien (méningiome, gliome) peut aussi se manifester par un trouble psychotique isolé.

Causes spécifiques du sujet âgé

Dans la maladie d'Alzheimer, les idées délirantes concernent un tiers des patients et se greffent sur les troubles mnésiques (thèmes de vol, de jalousie). Les mécanismes sont interprétatifs et hallucinatoires. Parfois les idées délirantes prennent la forme d'un syndrome de Capgras (illusion des

TABLEAU 1

États délirants organiques causés par des substances toxiques

Substance	Intoxication aiguë	Intoxication chronique
Alcool	Ivresse pathologique sous la forme d'une bouffée délirante aiguë et/ou de désorganisation aiguë Syndrome confuso-onirique, fréquemment à type de zoopsies dans le syndrome de sevrage compliqué d'un *delirum tremens*	États psychotiques organiques secondaires à la démence d'origine alcoolique
Amphétamines	*En phase de descente :* état délirant aigu, mécanisme hallucinatoire, thèmes de persécution	
Cannabis	*En cas de surdosage :* phénomènes délirants, hallucinatoires ou non	Facteur de risque d'une schizophrénie et d'aggravation de la sévérité des symptômes schizophréniques
Champignons hallucinogènes (psilocybine) et **LSD**	Euphorie dose-dépendante Hyperesthésie et synesthésies Mécanismes hallucinatoires visuels et auditifs Thèmes mystiques et mégalomaniaques	
Cocaïne	État délirant non systématisé Mécanisme essentiellement interprétatif Thèmes de persécution et de mégalomanie Irritabilité, voire agressivité	État délirant chronique chez 50 % des consommateurs Plus fréquent chez les hommes et chez les consommateurs de crack ou en intraveineux Phénomènes hallucinatoires cénesthésiques fréquents
Ecstasy	État délirant aigu chez 30 % des sujets Mécanisme hallucinatoire ou interprétatif d'allure paranoïaque	
Métaux lourds (thallium, plomb)	Épisode délirant aspécifique	
Opiacés (opium, héroïne)	Hallucinations visuelles à type de zoopsies Note confusionnelle	
Plantes (belladone, jusquiame, datura)	Épisode délirant aspécifique	

sosies), de Fregoli (persécution par une personne déguisée) ou d'un délire d'identification de soi.[1, 4, 6.]

Un état délirant organique est présent chez 60 % des patients souffrant de démence à corps de Lewy. Il est souvent précoce, à recrudescence vespérale avec des hallucinations visuelles aux couleurs très vives.[4]

Dans la démence parkinsonienne, les hallucinations sont tardives et concernent 70 % des patients. Des hallucinations peuvent être également secondaires au traitement par la dopamine.[7]

Certaines altérations neurosensorielles peuvent faire le lit d'un état délirant comme le syndrome de Charles Bonnet en cas de déficit visuel, la paranoïa des sourds ou certains syndromes d'Ekbom en cas d'altération de la sensibilité cutanée.[1]

Conduite à tenir

La diversité des causes impose un bilan clinique et paraclinique exhaustif, y compris en cas d'antécédents de trouble psychotique. L'interrogatoire recherche les antécédents personnels et familiaux, une prise de toxique, l'historique des traitements. La caractérisation des symptômes psychotiques, leur modalité d'apparition et d'évolution, et l'examen somatique, en particulier neurologique, sont déterminants.

L'examen clinique est complété chez le sujet âgé par une évaluation neurosensorielle et des fonctions cognitives. Le bilan biologique comprend hémogramme, vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, thyréostimuline, bilan hépatique, sérologies pour la syphilis et le VIH ; il recherche également des carences vitaminiques et des toxiques urinaires et sanguins. Il est complété par

un électroencéphalogramme, une tomodensitométrie cérébrale avec et sans injection, voire une imagerie cérébrale par résonance magnétique et d'autres examens suivant le tableau clinique.

Le traitement symptomatique impose en premier lieu d'apaiser l'angoisse et l'agitation associées à l'état délirant aigu, ainsi que de prévenir un éventuel passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif. On traite à posologie minimale efficace et sur la durée la plus courte possible. Dans la pharmacopsychose, l'arrêt des traitements inducteurs n'est pas systématique et doit tenir compte de la balance bénéfice/risque.[8]

Les neuroleptiques classiques, aux propriétés sédatives et anti-impulsives, tels que les phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine), sont le plus souvent employés en première intention ; à noter qu'ils abaissent le seuil épileptogène. Lorsqu'une note confusionnelle est présente, on privilégie l'halopéridol, qui est peu anticholinergique. Dans le cadre d'un état délirant évoluant dans un contexte neurodégénératif, les neuroleptiques de deuxième génération, également appelés antipsychotiques atypiques, sont mieux tolérés, comme l'ajout de la rispéridone au donépézil dans les symptômes délirants de la maladie d'Alzheimer ou la clozapine dans la maladie de Parkinson.[5, 6] Dans les états psychotiques induits par la démence à corps de Lewy, même l'utilisation des neuroleptiques de deuxième génération doit être très prudente, risquant d'induire des effets indésirables graves à type de somnolence, de confusion et d'hypertonie sévère dès les premiers jours de traitement.

À noter que les benzamides (amisulpride, tiapride) sont contre-indiqués dans le phéochromocytome. La sécurisation de l'environnement, la réassurance et la psychothérapie de soutien, de même que la correction des handicaps sensoriels et la surveillance clinique et biologique de la prescription de neuroleptiques doivent être analogues à celles du traitement des états délirants d'origine psychiatrique.

Pour conclure, la recherche d'une étiologie organique à un état délirant est un enjeu crucial pour le clinicien, tant le risque de perte de chance est élevé en cas d'erreur diagnostique.

La collaboration étroite et la confiance mutuelle entre somaticiens et psychiatres sont particulièrement importantes pour proposer à ces patients une prise en charge optimale. •

TABLEAU 2

Causes des états délirants organiques à rechercher systématiquement
Toxiques (ivresse pathologique, *delirium tremens*, autres causes)
Pharmacopsychoses (morphiniques, corticoïdes, autres causes)
Infectieuses (méningo-encéphalite, autres causes)
Épilepsie
Neurodégénératives
Processus expansifs intracrâniens

S. M. Consoli déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, BMS, MSD, Astra Zeneca, Sanofi, Janssen et Bouchara-Recordati.
G. Airagnes déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Danion C, Domenech P, Demily C, Franck N. Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte. Encyclopédie médico-chirugicale 2007 [37-297-A-10].
2. Bonnot O, Cohen D. Troubles psychiatriques et cognitifs associés aux maladies neurométaboliques. Rev Neurol 2011;167:881-5.
3. Llorca PM, Chereau I, Brousse G, Schawn R. Troubles psychiatriques d'origine toxique ou alimentaire. Encyclopédie médico-chirugicale 2004 [37-360-H-10].
4. Pancrazi MP, Metais P. Délires non schizophréniques du sujet âgé. Neurol Psychiatr Geriatr 2004;4:13-9.
5. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:174-81.
6. Fischer C, Bozanovic R, Atkins JH, Rourke SB. Treatment of delusions in Alzheimer's disease--response to pharmacotherapy. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;22:260-6.
7. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's Disease. Mov Disord 2011;26: S42-S80.
8. Airagnes G, Rouge-Maillart C, Garré JB, Gohier B. Homicide et épisode psychotique aigu cortico-induit : à propos d'un cas. Encéphale 2012;38:440-4.

UN ÂGE TARDIF, UNE ÉVOLUTION CHRONIQUE NON DÉFICITAIRE ET UNE ABSENCE DE DISSOCIATION QUI FAVORISENT UN MAINTIEN SOCIAL PROLONGÉ

Troubles délirants persistants

Marion Garnier, Pierre-Michel Llorca
Service de psychiatrie B, CHU de Clermont-Ferrand ; EA 7280, faculté de médecine, université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France.
m_garnier@chu-clermontferrand.fr

La schizophrénie est le trouble psychotique le plus fréquent. Cependant, il existe d'autres psychoses chroniques dites non dissociatives ou troubles délirants persistants, plus rares et d'apparition plus tardive. La nosographie française distingue au sein de ces états délirants trois entités pathologiques principales : les délires paranoïaques, les psychoses hallucinatoires chroniques et les paraphrénies, dont nous présentons ici les principaux signes cliniques et les modalités de prise en charge.

Caractéristiques communes des troubles délirants persistants

Ces états délirants ont plusieurs caractéristiques communes dont un âge de survenue tardif par rapport à la schizophrénie (début en général après 40 ans), une évolution chronique non déficitaire et une absence de dissociation mentale. Ces deux derniers aspects permettent parfois un maintien prolongé de l'intégration sociale. Le syndrome délirant est souvent au premier plan, avec un mécanisme délirant prépondérant caractérisant chacune des entités :
– interprétation délirante pour les délires paranoïaques ;
– hallucination pour la psychose hallucinatoire chronique ;
– imagination délirante pour la paraphrénie.

Le délire est souvent construit ou « systématisé » et on en précise l'extension, « en secteur » si les idées délirantes restent centrées sur un objet ou une thématique quasi unique, ou « en réseau » si elles s'enrichissent progressivement et s'étendent à l'ensemble de la vie professionnelle, affective ou relationnelle du sujet. Les principales caractéristiques de chaque trouble sont décrites dans le tableau 1.

Délires paranoïaques

Les délires paranoïaques sont des états délirants chroniques très construits ou « systématisés », de mécanisme interprétatif. La systématisation du délire lui confère un caractère extrêmement cohérent qui, associé à la conviction absolue et inébranlable du patient, peut entraîner l'adhésion de tiers. Ils se développent plus volontiers chez des patients ayant un trouble de personnalité prémorbide paranoïaque ou sensitive (tableau 2). Il est habituel d'identifier trois grands types de délires paranoïaques : les délires passionnels, les délires d'interprétation, les délires de relation des sensitifs de Kretschmer.

Délires passionnels

Ils regroupent les délires érotomaniaques, les délires de jalousie et les délires de revendication. Ils débutent généralement brusquement par une interprétation ou par une intuition délirante et peuvent s'enrichir secondairement d'interprétations délirantes. Ils ont une construction « en secteur » car les idées délirantes restent centrées sur un seul domaine. Il existe une forte participation affective pouvant être à l'origine de passages à l'acte hétéro-agressifs. L'érotomanie, qui touche plus fréquemment des femmes, correspond à l'illusion délirante d'être aimé par une personne qui tient souvent une position sociale élevée et enviée (prêtres, médecins). Elle évolue généralement en trois stades successifs : l'espoir, le dépit, la rancune.

Le délire de jalousie touche essentiellement des hommes et consiste à transformer la situation amoureuse du couple en relation triangulaire, avec la conviction délirante d'être trompé. Ce délire s'installe de manière insidieuse à partir d'une intuition initiale, puis s'enrichit aux dépens d'événements anodins qui font l'objet d'interprétations délirantes. Ce type de délire est régulièrement associé à un alcoolisme chronique qui peut favoriser la survenue d'un passage à l'acte.

Les délires de revendication se développent parfois à l'occasion d'un échec ou d'un conflit, avec la conviction délirante d'être victime d'un préjudice. La revendication tourne autour de différents thèmes et est associée à une tendance procédurière : sentiment d'être dépossédé de son invention (les « inventeurs méconnus »), sentiment d'être lésé sur le plan légal (les « quérulents processifs »), sentiment d'être le défenseur d'une idéologie (les « idéalistes passionnés »), sentiment d'être victime d'un préjudice corporel ou matériel (« sinistrose »)…

Délires d'interprétation (de P. Sérieux et J. Capgras)

Ces délires peuvent survenir brutalement après un facteur déclenchant, ou s'installer de façon insidieuse. Les interprétations délirantes sont nombreuses, et tous les événements, même anodins, rencontrés par le sujet dans son quotidien sont interprétés de manière déli-

TABLEAU 1

Principales caractéristiques des troubles délirants

	Terrain	Systématisation	Mécanismes	Thèmes
Délires paranoïaques	Homme > 40 ans Personnalité paranoïaque ou sensitive	Construit, systématisé En « secteur » (délire passionnel) En « réseau » (délire d'interprétation)	Interprétatif	Délire passionnel : jalousie, érotomanie, persécution Délire d'interprétation : persécution, mégalomanie Délire sensitif : persécution, préjudice
PHC	Femme > 40 ans	Construit, systématisé En secteur	Hallucinatoire Automatisme mental	Sexuels Persécution Influence
Paraphrénies	Homme ou femme > 40 ans	Moins systématisé En secteur	Imaginatif	Filiation Corporelle Mégalomaniaque Persécution

PHC : psychose hallucinatoire chronique.

rante : il n'y a plus de hasard dans la vie du sujet… Ce type de délire est structuré « en réseau », avec un enrichissement progressif jusqu'à atteindre tous les domaines (affectif, relationnel et professionnel) de la vie du sujet. Les thématiques de persécution et de préjudice sont les plus fréquentes.

Délires de relation des sensitifs de E. Kretschmer (1919)

Ces délires se développent chez des sujets ayant une personnalité prémorbide de type sensitif (tableau 2). Le délire émerge progressivement, souvent à la suite d'une déception amoureuse, professionnelle ou d'un conflit et se construit sur des interprétations délirantes. Les thématiques les plus fréquemment rencontrées sont celles de persécution, de préjudice, de mépris ou d'atteinte des valeurs morales. Ce délire est souvent limité au cercle relationnel proche du sujet (collègues, famille, voisins) et est vécu sur un mode passif avec un risque de complication dépressive.

Psychose hallucinatoire chronique

La psychose hallucinatoire chronique a été individualisée par G. Ballet en 1911.[1] Il s'agit d'un délire chronique survenant le plus souvent chez une femme (7 femmes pour 1 homme) âgée et vivant seule, de mécanisme principal hallucinatoire. Dans les classifications internationales, une partie de ces pathologies est regroupée sous le terme de schizophrénie d'apparition tardive et ainsi comparée à une forme moins sévère, à début tardif et à manifestations productives de schizophrénie.[2] Même si le début peut être brutal ou progressif, on trouve souvent un facteur déclenchant dans les semaines précédant l'éclosion du délire ainsi que des prodromes à type de troubles de l'humeur ou de modifications comportementales et caractérielles. Dans sa phase d'état, le mécanisme du délire est principalement hallucinatoire. Les hallucinations cénesthésiques (telles que des sensations d'ondes, de courant électrique, ou d'attouchements sexuels) et olfactives sont les plus fréquemment rencontrées. Les thématiques sexuelles, de persécution, mystiques ou d'influence sont souvent caractéristiques. Le tableau clinique comporte également un triple automatisme mental, idéo-verbal, idéo-moteur et idéo-sensitif. L'automatisme mental idéo-verbal correspond cliniquement à l'apparition d'hallucinations psycho-sensorielles (« voix extérieures » au sujet) ou d'hallucinations psychiques (« voix intérieures » ou transmission de pensée) avec des phénomènes d'énonciation, de commentaire, d'écho de la pensée, de vol et devinement de la pensée (intrusion de la pensée d'autrui dans l'intimité de la pensée du sujet), ou encore un « petit automatisme mental » (phénomènes et illusions d'étrangeté de la pensée, d'idéations imposées, de télépathie). L'automatisme mental sensoriel et sensitif est constitué par des hallucinations visuelles, gustatives, olfactives, cénesthésiques (visions, images colorées, odeurs, goûts bizarres, sensations tactiles d'irritation, de grouillement, algies, paresthésies, spasmes, impressions voluptueuses

TABLEAU 2

Caractéristiques cliniques des troubles de personnalité paranoïaque et sensitive

Trouble de personnalité paranoïaque	Trouble de personnalité sensitive
Hypertrophie du moi Fausseté du jugement Méfiance Psychorigidité Orgueil	Sens élevé des valeurs morales Orgueil Hyperesthésie relationnelle Tendance à l'autocritique Susceptibilité Pas d'hypertrophie du moi

ou désagréables dans la sphère ano-génitale). L'automatisme mental psychomoteur s'exprime par des impressions kinesthésiques dans les articulations ou la musculature (sensations de mouvement, mouvements imposés).

Paraphrénies

La notion de paraphrénie apparaît dans le vocabulaire médical en 1863 sous la plume de K. L. Kahlbaum avant d'être, en 1912, explicitée et décrite par E. Kraepelin, qui en fait une forme intermédiaire des délires chroniques.[3] Il s'agit d'un délire chronique survenant le plus souvent chez l'homme âgé (après 40 ans), de mécanisme imaginatif prépondérant. Le système délirant coexiste le plus souvent avec une pensée normale, et les fonctions intellectuelles et sociales du patient sont préservées. Le début est le plus souvent progressif et marqué par l'apparition de troubles du comportement, de bizarreries ou de troubles affectifs. Le mécanisme du délire est essentiellement imaginatif, faisant intervenir un mode de pensée paralogique ou de pensée magique. Le patient emprunte à la fantaisie sans souci d'un lien logique, de la vraisemblance ou de la démonstration, les personnes sont mélangées, multipliées, se transforment, l'espace et le temps sont dépendants de la fantasmagorie du sujet, et il existe souvent une confusion et un amalgame des événements. Les thèmes sont polymorphes : fantastiques (maternités fabuleuses, filiation, création, métamorphoses corporelles ou cosmiques), mégalomaniaques et de grandeur (participation aux événements historiques, interplanétaires, identification aux grands monarques, à Dieu...), de persécution (empoisonnement, complots, harcèlement par d'innombrables persécuteurs comme le démon, le diable, le Malin...), d'influence (emprise, procédés magico-scientifiques d'action à distance)…

Classifications internationales

Les trois entités pathologiques ci-dessus n'existent que dans la nosographie française et sont regroupées en troubles délirants dans les classifications internationales. Selon les critères diagnostiques de la version IV du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV),[4] le diagnostic de trouble délirant repose sur la présence d'une ou plusieurs idées délirantes non bizarres pendant une durée de 1 mois ou plus (critère A), qui ne répond pas au critère A de la schizophrénie et sur l'absence d'altération marquée du fonctionnement ou de bizarreries manifestes du comportement en dehors de l'impact des idées délirantes ou de leurs ramifications. Le type de trouble est spécifié, en fonction du thème délirant : érotomaniaque, mégalomaniaque, de jalousie, de persécution, somatique, mixte ou non spécifié. Deux modifications sont notables dans le

TABLEAU 3

Critères diagnostiques des troubles délirants selon le DSM-5
A. Présence d'une ou plusieurs idées délirantes pendant une durée de 1 mois ou plus
B. N'a jamais répondu au critère A de la schizophrénie
C. En dehors de l'impact de l'idée (des idées) délirante(s) ou de ses (leurs) ramifications, il n'y a pas d'altération marquée du fonctionnement ni de singularités ou de bizarreries manifestes du comportement
D. En cas de survenue simultanée d'épisodes thymiques et d'idées délirantes, la durée totale de tous les épisodes de perturbations de l'humeur a été brève par rapport à la durée des périodes de délire
E. La perturbation n'est pas due aux effets psychologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale
Spécifier le type : – type érotomaniaque – type mégalomaniaque – type de jalousie – type de persécution – type somatique – type mixte – type non spécifié
Spécifier le type de contenu : Avec contenu bizarre : les idées délirantes sont jugées bizarres si elles sont clairement invraisemblables, non compréhensibles et qu'elles ne dérivent pas d'expérience de la vie ordinaire
Spécifier l'évolution (uniquement si au moins une année s'est écoulée depuis la survenue initiale du trouble) : Premier épisode, actuellement en épisode aigu Premier épisode, actuellement en rémission partielle Premier épisode, actuellement en rémission complète Multiples épisodes, actuellement en épisode aigu Multiples épisodes, actuellement en rémission partielle Multiples épisodes, actuellement en rémission complète Continu Non spécifié
Spécifier la sévérité actuelle : La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être coté pour la sévérité actuelle sur une échelle allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

D'après la réf. 5

DSM-5 :[5] le critère A ne comprend plus la nécessité que les idées délirantes ne soient pas bizarres (le type bizarre des idées délirantes peut être maintenant spécifié, afin de maintenir la continuité avec le DSM-IV) et une approche dimensionnelle permettant, à l'aide d'outils spécifiques (décrits dans la section III), d'évaluer la sévérité de la maladie et de spécifier son évolution.

Évolution et prise en charge des troubles délirants persistants

Ces troubles ont une évolution chronique et cyclique, marquée par des périodes de rémission partielle ou totale du délire alternant avec des périodes de recrudescence délirante. Le plus souvent, le délire a tendance à s'enkyster avec la persistance d'une activité délirante à « bas bruit ». L'évolution est moins déficitaire que dans la schizophrénie, permettant souvent un fonctionnement et une intégration sociale corrects.

La prise en charge de ces troubles comprend un volet pharmacologique et un volet psychothérapeutique. Les objectifs du traitement sont l'atténuation de l'intensité du délire, la diminution de l'adhésion du patient à ces idées, l'amélioration du fonctionnement global, la prévention du risque de passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs (risque particulièrement élevé dans les délires paranoïaques).

Le traitement médicamenteux de ces troubles repose sur les antipsychotiques. On propose en première intention un antipsychotique de seconde génération par voie orale, en monothérapie, à posologie minimale efficace (rispéridone, olanzapine, ou aripiprazole par exemple). L'introduction d'un traitement antipsychotique nécessite un bilan préthérapeutique (examen clinique avec mesure de la pression artérielle, du périmètre abdominal ; bilan biologique avec glycémie et bilan lipidique, hormone chorionique gonadotrope chez les femmes ; électrocardiogramme à la recherche d'un allongement du QT) et surveillance au long cours de l'efficacité et de la tolérance neurologique (syndrome extrapyramidal) et métabolique. On peut éventuellement proposer une formulation à action prolongée pour améliorer l'observance. L'association à un traitement antidépresseur est parfois nécessaire en cas d'épisode dépressif caractérisé associé.

L'essentiel du travail psychothérapeutique vise à établir une relation de confiance entre le thérapeute et le patient, afin de l'accompagner au mieux pour vivre avec son délire. L'enjeu est donc d'évaluer l'intensité des idées délirantes, leur retentissement, le risque de complications dépressives, d'éventuelles velléités hétéro-agressives. D'autres thérapies plus structurées telles que les thérapies comportementales ou cognitives peuvent être proposées. Leur objectif est de permettre au patient d'acquérir des compétences psychologiques afin de mettre à distance les idées délirantes et de diminuer son adhésion à celles-ci.

L'hospitalisation n'est pas toujours indiquée car elle peut renforcer le sentiment de persécution du patient et entraver l'alliance thérapeutique. Néanmoins, elle est parfois nécessaire, notamment lors du premier accès pour faire un bilan et initier le traitement ou en cas d'exacerbation du délire entraînant des troubles du comportement ou une altération importante du fonctionnement. Dans ce cas-là, le recours à un mode d'hospitalisation en soins sans consentement est fréquent. •

M. Garnier déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour le laboratoire Pierre Fabre.
P.-M. LLorca déclare avoir des liens durables ou permanents avec le laboratoire Euthérapie ; avoir fait des interventions ponctuelles pour Janssen, Lundbeck et Lilly ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Takeda.

RÉFÉRENCES

1. **Le Maléfan P.** Gilbert Ballet et la médiumnité. Contribution à l'histoire de la psychose hallucinatoire chronique et à celle des divisions subjectives. Evolution Psychiatr 2003;68:63-72.
2. **Dubertret C, Adès J, Gorwood P.** Clinical and etiopathogenic specificities of the French concept of psychose hallucinatoire chronique compared to schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30:173-84.
3. **Hulak F.** Les paraphrénies: nosographie. EMC - Psychiatr 2008;5:1-15.
4. **American Psychiatric Association, American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000.
5. **American Psychiatric Association, American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.

RÉSUMÉ Troubles délirants persistants

Les troubles délirants sont divisés dans la nosographie française en trois entités pathologiques : les délires paranoïaques, les psychoses hallucinatoires chroniques et les paraphrénies. Ils ont pour caractéristiques communes un âge de début tardif, une évolution chronique non déficitaire, une absence de dissociation. Le syndrome délirant est souvent au premier plan, avec pour chaque trouble un mécanisme délirant le caractérisant (interprétatif délirant pour les délires paranoïaques, hallucinatoire pour la psychose hallucinatoire chronique, imaginatif pour la paraphrénie). Même si ces troubles sont moins pharmaco-sensibles que la schizophrénie, le traitement repose sur les antipsychotiques de seconde génération, associés à une psychothérapie de soutien et une prise en charge sociale. L'objectif de la prise en charge est d'atténuer l'intensité du délire afin d'améliorer le fonctionnement global et de limiter les complications, notamment le risque de passage à l'acte auto- et hétéro-agressif.

SUMMARY Delusional disorders

Delusional disorders are divided in French nosography into three clinical disease entities: paranoid delusions, psychose hallucinatoire chronique, and paraphrenia. Their common characteristics are a late start, a chronic evolution, no cognitive impairment and no dissociation. Delusional syndrome is often at the forefront with a predominant mechanism characterizing each disorder (interpretation for paranoid delusions, hallucination for psychose hallucinatoire chronique and imagination for paraphrenia). Although these disorders are less sensitive to the medication than schizophrenia, care is based on second generation antipsychotic treatment, in association with psychotherapy and social care. The aim of treatment is to alleviate delusion intensity to improve global functioning and to prevent violent incidents or suicide attempt.

Données actuelles sur les antipsychotiques

Pierre Thomas
Pôle de psychiatrie, CHRU de Lille-université Droit et Santé Lille-2, 59037 Lille Cedex, France.
pierre.thomas@chru-lille.fr



Les antipsychotiques actuellement disponibles ont de nombreuses propriétés pharmacologiques, dont au moins une en commun, celle de bloquer l'action de la dopamine sur le récepteur dopaminergique D2. C'est cet effet qui expliquerait leur action sur les symptômes psychotiques[1] tels que le délire, les hallucinations et la désorganisation. Cependant, les antipsychotiques constituent une classe thérapeutique hétérogène car leurs actions pharmacologiques impliquant d'autres neuromédiateurs sont distincts pour chaque molécule. Les profils thérapeutiques différents résultent de cette variété pharmacologique, comme en témoignent leurs indications actuelles, schizophrénies, troubles bipolaires, psychoses chroniques. Cette diversité pharmacologique est aussi responsable d'effets indésirables variables selon les antipsychotiques (*v.* figure). La distinction antipsychotique de première génération (typique)/ deuxième génération (atypique) repose sur la moindre incidence des symptômes extrapyramidaux aux doses thérapeutiques avec les antipsychotiques atypiques, ce qui ne s'applique réellement que pour la clozapine.[2]

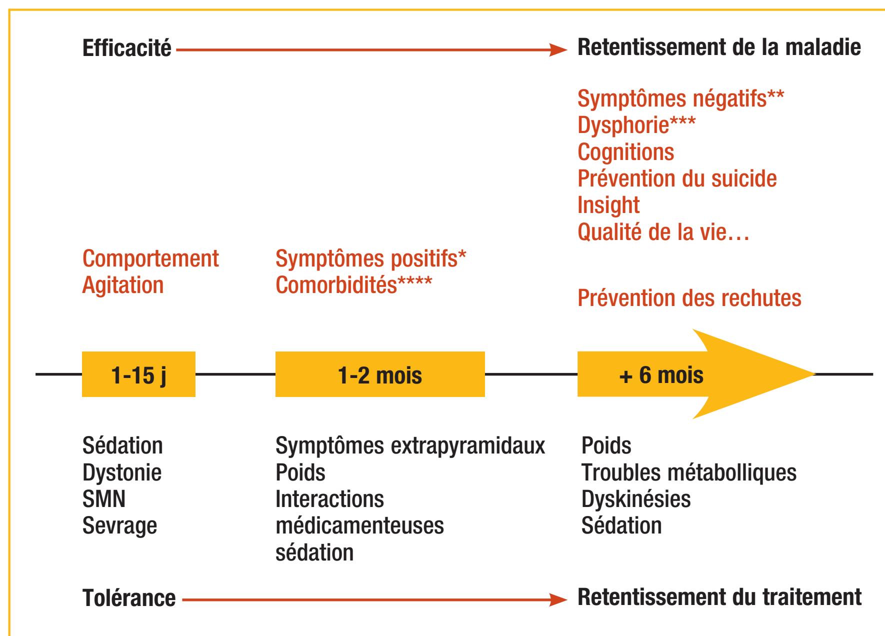


FIGURE **Continuité des soins : de l'efficacité à la tolérance des antipsychotiques.**
En rouge les objectifs, en noir les effets indésirables.
* Symptômes positifs : hallucination, délire. ** Symptômes négatifs : émoussement émotionnel, anergie, avolition et retrait social. Dysphorie*** : symptômes thymiques ou affectifs (altération de l'humeur).
**** Les comorbidités sont les affections comorbides à la psychose, il peut s'agir d'addiction (alcool, opiacés, cannabis) mais aussi de pathologies générales : diabète type 2, épilepsie, etc.
SMN : syndrome malin des neuroleptiques.

Conduite du traitement antipsychotique

La prise en charge pharmacologique des patients souffrant d'un état délirant s'organise en plusieurs phases successives qui se distinguent par des problématiques et des objectifs thérapeutiques spécifiques (tableau 1).

Dans de nombreux pays, des recommandations pour le traitement des psychoses sont disponibles dans le but d'optimiser la réponse à court et à long terme. Ces recommandations tentent de tenir compte des caractéristiques du patient, de ses troubles et des dispositifs de soins existants.

– La première phase du traitement d'un épisode délirant aigu impose de prendre des décisions thérapeutiques rapides pour traiter un patient souvent peu coopératif et parfois agité. Si cela est le cas, le traitement consiste à contrôler l'agitation, l'anxiété et l'insomnie, à prévenir les complications immédiates, à identifier les comorbidités et à tenter d'établir une alliance thérapeutique. L'administration d'antipsychotiques n'est pas systématique.

– La deuxième phase, en revanche, est centrée sur des symptômes clés de la psychose. Le choix du traitement antipsychotique doit prendre en compte son profil d'efficacité et de tolérance à long terme car le patient devra souvent le poursuivre pendant de nombreuses années. Le suivi doit être attentif de façon à ajuster la posologie ou parfois à changer de traitement.

TABLEAU 1

Caractéristiques des antipsychotiques

Médicament	Posologie	Titration*	Impact métabolique	Sédation	Interactions médicamenteuses****	Tolérance	Forme action prolongée
Clozapine **	25-900 mg	Oui	+++	+++	++	Agranulocytose Myocardite Prise de poids	Non
Olanzapine	5-20 mg	Non	++	++	+	Prise de poids	Oui
Rispéridone	1-10 mg	Oui	+	+/_	+	Hyperprolactinémie Prise de poids	Oui
Quétiapine	150-700 mg	Oui	+	++	+	Prise de poids	Non
Aripiprazole	5-30 mg	Non	+/_	+/_	Faibles	Agitation	Oui
Amisulpride	200-1 200 mg	Non	+	+/_	Faibles	Hyperprolactinémie Prise de poids	Non
Halopéridol***	1- 20 mg	Non	+	+/-	Faibles	Syndrome extrapyramidal	Oui
Amisulpride	200-1 200 mg	Non	+	+/_	Faibles	Hyperprolactinémie Prise de poids	Non

* Titration : nécessité d'une augmentation progressive de la posologie pour atteindre la posologie thérapeutique.
** La clozapine est indiquée chez les patients souffrant de psychose qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas un traitement avec d'autres antipsychotiques, ou en cas de maladie de Parkinson lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué.
*** Tous sauf l'halopéridol sont des antipsychotiques de seconde génération ou atypiques.
**** Il s'agit surtout d'interactions avec les médicaments partageant les mêmes métabolismes hépatiques au niveau des cytochromes.

– La troisième phase répond aux objectifs du traitement à long terme qui sont, en particulier, de minimiser le risque de rechute psychotique. L'importance des interventions psychosociales dans le maintien de l'intégration sociale et dans le renforcement de l'observance du traitement ne doit pas être négligée. Les formes injectables à action prolongée d'antipsychotiques de seconde génération ont un intérêt supplémentaire ; leurs caractéristiques pharmacologiques sont identiques à celles des formes orales, mais leur pharmacocinétique permet une meilleure stabilité des taux plasmatiques, ce qui leur confère un avantage démontré sur l'efficacité et la prévention des rechutes et des hospitalisations.

Les recommandations internationales s'accordent pour proposer en première intention lors d'un premier épisode délirant un antipsychotique de seconde génération (ou atypique) pour une durée minimale de traitement d'au moins 1 an.

Tolérance des antipsychotiques

L'incidence des effets extrapyramidaux a considérablement diminué depuis que les recommandations préconisent l'utilisation des antipsychotiques atypiques en première intention.
Les antipsychotiques ne semblent pas altérer de façon marquée les performances cognitives des patients, sauf aux doses très élevées et dans des populations particulièrement fragiles, par exemple du fait de leur âge.
Les troubles métaboliques et le risque cardiovasculaire sont désormais au premier plan des préoccupations sur la tolérance des antipsychotiques.[3] En effet, les troubles métaboliques induits par les antipsychotiques (hypertension artérielle, hyperglycémie, dyslipidémies) viennent se rajouter à d'autres facteurs de risque liés aux troubles psychiatriques et à leurs complications (addictions, sédentarité, et mauvaise alimentation).
La prise en compte de la prise de poids et des effets métaboliques secondaires à l'utilisation des antipsychotiques a donné lieu à plusieurs recommandations internationales visant à rendre systématique et régulier le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire (tableau 2). Le profil de tolérance métabolique doit impérativement être considéré lors de la prescription d'un antipsychotique et le rapport bénéfices/risques régulièrement

TABLEAU 2 **Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques (Afssaps, 2010)**

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Anamnèse familiale et personnelle	X				X	
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre abdominal	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

IMC : indice de masse corporelle.

réévalué. L'hyperprolactinémie est un effet secondaire souvent méconnu. Il est important d'en rechercher les manifestations rarement évoquées spontanément par le patient : gynécomastie, dysplasie mammaire, troubles sexuels, signes d'hypogonadisme chronique (déminéralisation osseuse, ostéoporose, augmentation du risque cardiovasculaire).

Les antipsychotiques ne sont pas dépourvus de risque chez les personnes âgées. Le risque de troubles métaboliques et cérébrovasculaires est une limite importante à leur utilisation. L'application des recommandations nécessite une plus forte implication dans la prise en charge somatique des patients, ainsi qu'une meilleure organisation des filières de soins afin de mieux articuler les prises en charge psychiatrique et somatique.

Vers une personnalisation du traitement antipsychotique : la piste pharmacogénétique

Actuellement, nous ne disposons pas d'indicateur *a priori* de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le choix de l'antipsychotique est fondé sur des données statistiques. L'objectif de la pharmacogénétique est de proposer un traitement individualisé, permettant une efficacité et/ou une tolérance optimales en fonction du profil génétique de chaque individu. À ce jour, il apparaît que des polymorphismes génétiques influencent la réponse ou la tolérance des antipsychotiques.[4] Les données les plus robustes concernent la tolérance, notamment les dyskinésies tardives et les syndromes métaboliques.

Conclusion

Les traitements antipsychotiques n'ont plus à faire la preuve de leur intérêt dans la résolution des symptômes psychotiques ou la prévention des rechutes[5]. Le récent développement des préconisations en éducation thérapeutique dans les maladies chroniques, au rang desquels on trouve les pathologies psychiatriques sévères, contribue à aider les patients à accéder à leur droit et à développer leur capacité à participer à la prise des décisions concernant leur pathologie. •

P. Thomas déclare avoir fait des conférences, des colloques et des actions de formation pour les entreprises Lundbeck, Obuka, Janssen, AstraZeneca et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Lundbeck et Takeda.

RÉFÉRENCES

1. **Seeman P.** Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010;4:56-73.
2. **Gründer G, Hippius H, Carlsson A.** The 'atypicality' of antipsychotics : a concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 2009;8:197-202.
3. **Scheen AJ, Gillain B, De Hert M.** Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère (1re partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes). Med Mal Metab 2010;4:93-102.
4. **Schürhoff F, Méary A.** Pharmacogénétique des antipsychotiques. In Thomas P ed. Les Antipsychotiques. Cachan : Lavoisier, coll. Psychiatrie, 2013.
5. **Naber D, Lambert M.** The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs 2009;23:649-59.

UN DÉLIRE POLYMORPHE D'APPARITION BRUTALE CHEZ UN SUJET JEUNE

Bouffée délirante aiguë

Raphaël Gaillard*, **, Sarah Smadja*
* Service hospitalo-universitaire de thérapeutique et de santé mentale, centre hospitalier Sainte-Anne, 75014, Paris, France.
** Inserm UMR 894, centre de psychiatrie et de neurosciences, laboratoire de physiopathologie des maladies psychiatriques, université Paris-Descartes, Paris, France.
s.smadja@ch-sainte-anne.fr
r.gaillard@ch-sainte-anne.fr

Début brutal chez un adulte jeune

La bouffée délirante aiguë touche l'adulte jeune ; elle est plus fréquente chez les femmes.[1] La singularité de ce trouble repose sur le mode d'apparition brutal, la rupture flagrante avec un état antérieur, le polymorphisme du délire, intensément éprouvé et qui bouleverse le rapport du sujet à son environnement. Les hallucinations, les interprétations, les constructions imaginatives et intuitives sont fréquentes. De même, on observe la multiplication, la succession et l'intrication des thèmes. Il s'agit donc d'un délire non systématisé. Il en résulte, pour le sujet délirant aigu, une transformation du monde extérieur, qui confine à une dissolution de l'unité personnelle et à un bouleversement du rapport au temps. L'angoisse est fréquente. L'adhésion au délire étant totale et la participation thymique constante, le tableau clinique va de l'agitation intense (fréquente) associée à un déferlement de propos délirants à la prostration : il existe une grande labilité émotionnelle ainsi décrite en 1893 par V. Magnan *« (…) tel malade qui était hier ambitieux est aujourd'hui persécuté, dans quelques jours il sera hypocondriaque (…) »*.[2]

La vigilance n'est pas réellement altérée. Il s'agit plutôt d'un état quasi hypnoïde selon l'intensité du délire et de l'angoisse. Les troubles du sommeil, en particulier l'insomnie, sont fréquents.

Il n'y a pas de symptomatologie somatique spécifique de cet état. Dans les cas extrêmes d'agitation, une déshydratation peut être observée. Il n'y a pas d'arguments cliniques ou biologiques en faveur d'un trouble organique.

TABLEAU 1 **Bilan somatique**

Examen clinique	Bilan paraclinique
Constantes : température, TA, pouls Recherche point d'appel douloureux ou infectieux, ainsi qu'une défaillance d'organe (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, examen neurologique recherchant un déficit focal et un syndrome méningé) Poids, taille et périmètre abdominal	Glycémie Imagerie cérébrale en urgence (non consensuel) ne devant pas retarder la prise en charge EEG si antécédents de comitialité ou élément clinique en faveur Recherche de toxiques PL si fièvre Si point d'appel : vitamine B12, TSH Bilan préthérapeutique : hémogramme, ECG, bilan hépatique, bilan d'hémostase (préalable à d'éventuelles injections intramusculaires, sauf urgence), ionogramme sanguin, bilan lipidique, ß-hCG chez la femme en âge de procréer

ECG : électrocardiogramme ; **EEG :** électro-encéphalogramme ; **ß-hCG :** hormone chorionique gonadotrope ; **PL :** ponction lombaire ; **TA :** pression artérielle ; **TSH :** thyréostimuline.

Particularités cliniques

Délire aigu à l'adolescence

Le tableau clinique est identique à celui de l'adulte.[3] Après un premier épisode psychotique, il est important de suivre les sujets jeunes, la détection très précoce des sujets susceptibles d'être vulnérables à la schizophrénie étant capitale.

Délire aigu en situation transculturelle

Les épisodes psychotiques brefs sont fréquents chez les migrants et de relativement bon pronostic. Ils pourraient être favorisés par le réaménagement identitaire lorsque le sentiment de continuité a été mis à mal par l'expérience migratoire.[4]

Diagnostics différentiels

Ils sont nombreux :

– la confusion mentale, en particulier dans son expression confuso-onirique. Le contexte de début et les symptômes somatiques associés doivent orienter vers une cause organique ;

– l'épisode maniaque, caractérisé par l'euphorie, l'excitation psychique et motrice. La participation affective intense dans la bouffée délirante aiguë peut produire une symptomatologie d'allure maniaque au gré des thèmes délirants (exaltation et euphorie au gré d'un thème messianique, par exemple), mais la bouffée délirante aiguë diffère de l'épisode maniaque du point de vue émotionnel du fait de la grande labilité émotionnelle, ou alternance thymique rapide, qui la caractérise ;

– une phase aiguë inaugurale de schizophrénie. La question qui se pose toujours étant de savoir si un premier épisode délirant aigu n'est pas une voie d'entrée dans la schizophrénie ;

– la psychose du *post-partum* ; le contexte, une organisation du délire …

« Un coup de tonnerre dans un ciel serein »

« Un coup de tonnerre dans un ciel serein », telle est la métaphore historique de la bouffée délirante aiguë décrite par Valentin Magnan à partir de 1882.[1]
Sous l'influence de la psychiatrie allemande du XXe siècle, le concept de bouffée délirante est déchu. La notion de forme délirante aiguë et résolutive est en effet en décalage avec l'approche kraepelinienne qui fait des psychoses non maniaco-dépressives une pathologie dégénérative sans guérison *(dementia præcox)*. Pour Eugen Bleuler, et pour les classifications internationales ultérieures, il n'y a pas lieu d'individualiser un tel trouble au sein du vaste ensemble des schizophrénies.
Henri Ey redonne aux bouffées délirantes un statut nosographique à part entière.[2] Il en souligne le mode d'entrée brutal, le polymorphisme du délire, l'existence d'un terrain favorisant l'éclosion de ces expériences. Le terme de bouffée délirante aiguë reste depuis utilisé dans la nosographie française, désignant la forme la plus classique de premier épisode psychotique.
Dans les classifications diagnostiques internationales contemporaines (CIM-10 et DSM-5) [tableaux 1 et 2],[3, 4] le concept de bouffée délirante aiguë correspond à certaines catégories diagnostiques de la sous-section des troubles psychotiques aigus et transitoires de la CIM-10 et au trouble psychotique bref du DSM-5 (identique à celui du DSM-IV).
À la différence du DSM-5, la CIM-10 décrit trois types de troubles psychotiques aigus :
– les troubles psychotiques aigus polymorphes avec ou sans symptômes schizophréniques (F23.1 et F23.0) qui se rapprochent le plus de la bouffée délirante aiguë dans sa description historique ;
– le trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique ;
– les autres troubles psychotiques aigus essentiellement délirants.
Par ailleurs, la durée des troubles varie de 1 mois pour le DSM-5 à 3 mois pour la catégorie F23.0 de la CIM-10. •

TABLEAU 1

Troubles psychotiques aigus et transitoires (F23.xx)

G1. Survenue aiguë d'idées délirantes, d'hallucinations, de discours incompréhensible ou incohérent, ou d'une combinaison quelconque de ces symptômes. L'intervalle de temps entre la première apparition de ces symptômes psychotiques et leur développement complet ne doit pas dépasser 2 semaines	
G2. Si des états transitoires de perplexité, de désorientation ou d'altération de l'attention sont présents, ils ne répondent pas aux critères d'obnubilation de la conscience d'étiologie organique	
G3. Le trouble ne répond pas aux critères symptomatiques d'un épisode maniaque, dépressif ou d'un trouble dépressif récurrent	
G4. Absence d'éléments en faveur d'une utilisation récente ou chronique de produits psycho-actifs	
G5. Absence d'éléments en faveur d'un trouble organique ou métabolique	
Spécifier : 5e caractère du code : lien avec un facteur de stress	F23.x0 : sans facteur de stress aigu associé
	F23.x1 : avec facteur de stress aigu associé
Spécifier : 4e caractère du code : la forme clinique	F23.0x Trouble psychotique aigu polymorphe sans symptôme schizophrénique
	F23.1x Trouble psychotique aigu polymorphe avec symptôme schizophrénique
	F23.2x Trouble psychotique aigu polymorphe d'allure schizophrénique
	F23.3x Trouble psychotique aigu essentiellement délirant
	F23.8x Autres troubles psychotiques aigus et transitoires
	F23.9x Troubles psychotiques aigus et transitoires sans précision

Dans la CIM-10 (1994), la catégorie 23 regroupe les troubles psychotiques aigus et transitoires (F23.xx).

TABLEAU 2 — Dans le DSM-5, trouble psychotique bref

A. présence d'un ou plus des symptômes suivants
(1) Idées délirantes (2) Hallucinations (3) Discours désorganisé (c'est-à-dire fréquents coq-à-l'âne ou incohérences) (4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique N. B. Ne pas inclure un symptôme s'il s'agit d'une modalité de réaction culturellement admise
B. au cours d'un épisode, la perturbation existe au moins 1 jour mais moins de 1 mois, avec retour complet au fonctionnement prémorbide
C. la perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, un trouble schizo-affectif, une schizophrénie et n'est pas due aux effets physiologiques d'une substance ou d'une affection médicale générale
Spécifier la présence ou l'absence de facteur(s) de stress marqué(s)
Spécifier si le trouble survient durant la grossesse ou dans les 4 premières semaines du *post-partum*
Spécifier la présence d'une catatonie associée

RÉFÉRENCES

1. **Magnan V.** Leçons cliniques sur les maladies mentales faites à l'Asile clinique (Sainte-Anne). Paris: L. Bataille, 1893.
2. **Ey H.** La classification des maladies mentales et le problème des psychoses aiguës. Étude 23. Études psychiatriques. Paris: Desclée de Brouwer, 1954.
3. **Organisation mondiale de la santé.** Classification internationale des maladies, 10e révision. Chapitre V. Troubles mentaux et troubles du comportement. Paris: Masson, 1996.
4. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, 2013.

… classiquement autour de l'enfant, une note confusionnelle beaucoup plus marquée orientent le diagnostic (*v.* p. 232) ;
– un état psychotique aigu induit par une substance ; le contexte, le tableau en rapport avec l'effet physiologique de la substance, l'apparition des troubles pendant ou peu après la prise de substance et l'amendement rapide de la symptomatologie après l'arrêt font évoquer le diagnostic de pharmacopsychose toxique ou médicamenteuse.

Quelle évolution ?

À court terme

Le risque est lié à l'adhésion totale et la participation affective intense au délire, ce qui peut conduire à un état d'agitation, voire à une hétéro- ou auto-agressivité liée au délire. La bouffée délirante évolue vers la résolution sous traitement. La fin de l'accès est quelquefois brusque, en quelques jours à quelques semaines. Au-delà, la non-résolution doit faire redresser le diagnostic.

À long terme

Classiquement, on trouve trois modalités évolutives : vers un épisode unique (1/3 des cas), vers une forme cyclique ou périodique (1/3), ou vers une chronicisation (1/3).
Dans la littérature,[5] les troubles psychotiques aigus et transitoires rejoignent ces modalités évolutives mais à des fréquences très variables selon les études avec 17 à 42 % d'épisodes uniques, 22 à 50 % de récurrences, 11 à 28 % de chronicisations vers un trouble affectif et 18 à 30 % vers une schizophrénie. Dans une étude de suivi récente[1] chez 5 426 sujets les catégories F23.0 et F23.1 de la CIM-10, qui se rapprochent le plus de la description clinique des bouffées délirantes aiguës, évoluent respectivement vers 19,8 et 18,7 % de formes uniques ; 22,1 % et 12,5 % de récurrences ; 10,5 % et 6,2 % de troubles affectifs et 25,6 % et 43,7 % de schizophrénie.
De nombreux auteurs ont cherché à dégager des critères de bon et mauvais pronostic, ces derniers étant en faveur d'une chronicisation schizophrénique, mais cet exercice prédictif reste décevant. Dans l'ensemble, un tableau brutal et bruyant sans personnalité prémorbide pathologique ni symptômes déficitaires est de meilleur pronostic que les formes d'installation insidieuse, plus évocatrices d'entrée dans la schizophrénie.
L'intérêt actuel se porte sur l'identification préclinique de traits de vulnérabilité ou de risque de la survenue d'un épisode psychotique dans une population donnée.

Prise en charge thérapeutique

Du fait des risques de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif et de la nécessité d'éliminer une cause somatique sous-jacente (tableau 1), l'hospitalisation en urgence en milieu psychiatrique est la règle. Le plus souvent, la gravité des troubles du comportement et le refus des soins par le malade dont le discernement est entravé nécessitent le recours à une mesure d'hospitalisation sous contrainte. Le recours à la contention peut être nécessaire, sous prescription médicale et surveillance spécifique.
Après avoir éliminé une cause organique, un traitement antipsychotique est prescrit en première intention.
Les effets indésirables communs aux antipsychotiques de première génération (antagonistes des récepteurs D2, halopéridol) et de seconde génération (ou

TABLEAU 2 **Principaux effets indésirables, doses et formes galéniques des antipsychotiques les plus couramment utilisés**

	Halopéridol	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone
Effets indésirables							
Akathisie/parkinsonisme	+++	0/+	+ (akathisie++)	0	0/(+)	0/(+)	0/++
Dyskinésies tardives	+++	(+)	(+)	0	(+)	?	(+)
Crises convulsives	+	0	(+)	++	0	0	0
Allongement du QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Anomalies glycémiques	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++
Anomalies lipidiques	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++
Constipation	+	++	0	+++	++	+	++
Hypotension	++	0	+	(+)	(+)	++	++
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Prise de poids*	+	+	(+)	+++	+++	++	++
Hyperprolactinémie	+++	+++	0	0	(+)	(+)	++
Galactorrhée	++	++	0	0	+	0	++
Aménorrhée ou dysménorrhée	++	++	0	0	+	(+)	++
Sédation	+	0/(+)	0	+++	+/++	++	+
Syndrome malin	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Formes galéniques							
Cp	x	x	x	x	x	x	x
Cp orodispersibles			x		x		x
Sol buvable	x	x					x
Sol injectable IM	x				x		
Injection retard IM	x		x		x		x
Dose recommandée							
Dose de départ (mg/j)	1-10	200	5-15	25	5-10	50	1-2
1er épisode (mg/j)	1-4	100-300	15-30	-	5-15	300-600	1-4
Épisodes multiples (mg/j)	3-15	400-800	15-30	300-800	5-20	400-750	3-10

0 : pas de risque ; **(+) :** occasionnel, mais probablement sans différence par rapport au placebo ; **+ :** léger (< 1 %) ; **++ :** parfois (< 10 %) ; **+++ :** fréquent (> 10 %) ; **? :** pas d'évaluation possible du fait du manque de données.

* Prise de poids pendant 6 à 10 semaines : + faible (0-1,5 kg) ; ++ moyenne (1,5-3 kg) ; +++ importante (plus de 3 kg).
D'après la réf. 6.
Cp : comprimés ; **IM :** intramusculaire ; **Sol :** solution.

atypiques, antagonistes des récepteurs D2 et 5-HT2A, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, amisulpride, clozapine) incluent les effets neurologiques (effets extrapyramidaux aigus ou chroniques, syndrome malin des neuroleptiques), sédation, effets cardiovasculaires (hypotension artérielle, tachycardie, troubles de la conduction), des effets anticholinergiques et anti-adrénergiques, prise de poids, anomalies du métabolisme glucidique et lipidique, et des dysfonctions sexuelles. Ces effets indésirables (qui sont souvent dose-dépendants) ont des spécificités qui dépendent de la classe de la molécule mais également de la molécule elle-même pour ce qui est de leur fréquence et de leur sévérité. Le tableau 2 donne un aperçu de la fréquence estimée de quelques-uns des effets indésirables des antipsychotiques les plus prescrits.

Les antipsychotiques de première et de seconde génération ont une efficacité comparable. On les différencie en termes de profil d'effets secondaires, surtout neurologiques pour les antipsychotiques de première génération, liés au blocage D2 pur. Du fait d'une meilleure tolérance et d'un risque réduit d'effets extrapyramidaux, particulièrement de dyskinésies tardives, l'utilisation en première ligne d'antipsychotiques atypiques est recommandée[6] (à l'exception de la clozapine, réservée aux situations de résistance). Ils doivent être prescrits en monothérapie, à doses minimales efficaces, pendant au moins 1 an.[7]

Récemment, l'Association française de

5 points clés

- Adulte jeune
- Début brutal
- Délire polymorphe, non systématisé
- Labilité émotionnelle
- Résolution rapide de l'accès

psychiatrie biologique et de neuropharmacologie a recommandé leur prescription sous forme injectable d'action prolongée dans le cadre de la décision médicale partagée au décours du premier épisode psychotique permettant la prévention d'une éventuelle rechute liée à une mauvaise observance.[8]
L'association systématique à un antiparkinsonien en prévention de l'apparition d'éventuels mouvements anormaux n'est pas recommandée.
Il n'existe pas de consensus clair sur l'association d'une benzodiazépine ou d'un neuroleptique sédatif (chlorpromazine, loxapine, cyamémazine) en cas d'anxiété associée ou d'agitation.
Les indications à l'électroconvulsivothérapie sont limitées aux cas avec agitation et violence incoercible, aux cas avec engagement du pronostic vital (refus alimentaire, catatonie), et en cas de résistance à 6 semaines à au moins 3 antipsychotiques dont un atypique.[9]
L'information du patient et de son entourage au sujet de la symptomatologie observée, des traitements prescrits et des perspectives d'évolution est précieuse afin d'obtenir une alliance thérapeutique de qualité, primordiale pour le pronostic du patient.
Le suivi psychothérapique est adapté aux capacités d'introspection du sujet, de l'évolution clinique, du diagnostic retenu.

Conclusion

L'école psychiatrique française décrit sous le nom de bouffée délirante aiguë un état psychotique bref caractérisé par l'éclosion brutale chez l'adulte jeune d'un délire polymorphe dans ses thèmes et mécanismes. Cette entité a résisté à différentes tentatives de démantèlement par les vagues nosographiques internationales successives et n'est pas réductible aux champs de la schizophrénie et de la bipolarité. Elle révèle une vulnérabilité à laquelle le médecin traitant doit être particulièrement attentif, la prise en charge conditionnant le devenir du patient. •

S. Smadja déclare avoir été invitée (repas) à l'occasion de congrès par AstraZeneca et Servier.
R. Gaillard déclare des interventions ponctuelles pour les entreprises AB Sciences, AstraZeneca, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Roche, Sanofi, Servier, Takeda ; et avoir été invité à l'occasion de déplacements pour congrès par Lundbeck, Servier, Jannssen et Takeda.

RÉSUMÉ Bouffée délirante aiguë

Le concept de bouffée délirante aiguë désigne un état psychotique transitoire caractérisé par l'éclosion brutale chez l'adulte jeune d'un délire polymorphe dans ses thèmes et mécanismes. Le Dr Valentin Magnan, à la fin du XIXe siècle est à l'origine de la description initiale de ce concept. Remise à l'honneur par Henri Ey, sa présence actuelle dans la psychiatrie française malgré différentes tentatives de démantèlement témoigne d'une singularité qui repose sur cinq points cardinaux : elle touche l'adulte jeune, son début est brutal, le délire est polymorphe et non systématisé, avec une grande labilité émotionnelle, l'accès est rapidement résolutif sous traitement. Cette entité révélatrice d'une vulnérabilité doit être appréhendée attentivement par le médecin traitant, l'enjeu étant la prévention de l'évolution vers une psychose chronique.

SUMMARY Acute delirious puff

The concept of acute delirious puff refers to a transient psychotic state characterized by the sudden outbreak of a polymorphic delusional state in its themes and mechanisms. Magnan, in the late of nineteenth century, instigated the initial description of this concept. Rediscovered by Henri EY, it's current presence in the French psychiatry despite various attempts to dismantle it results from a singularity based on five cardinal points: it affects young adults, its onset is sudden, delusions are polymorphic and not systematic, there is a marked emotional lability and access is rapidly cured. This entity reveals vulnerability and must be understood carefully by the general practitioner, the issue being the prevention of progression to chronic psychosis.

RÉFÉRENCES

1. **Castagnini A, Foldager L.** Epidemiology, course and outcome of acute polymorphic psychotic disorder: implications for ICD-11. Psychopathology 2014;47:202-6.
2. **Magnan V.** Leçons cliniques sur les maladies mentales faites à l'Asile clinique (Sainte-Anne). Paris: L. Bataille, 1893.
3. **Marcelli D, Braconnier Alain.** Les différents états psychotiques. Adolescence et psychopathologie. Paris: Masson, 2008.
4. **Baubet T, Moro MR.** Épisode psychotique aigu. Psychopathologie transculturelle de l'enfance à l'âge adulte. Paris: Masson, 2009.
5. **Castagnini A, Berrios GE.** Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009;259:433-43.
6. **Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.
7. **Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al.** Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161:1-56.
8. **Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca PM.** Recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. Encéphale 2013;39:189-203.
9. **Organisation mondiale de la santé.** Classification internationale des maladies, 10e révision. Chapitre V. Troubles mentaux et troubles du comportement. Paris: Masson, 1996.

Y PENSER DEVANT TOUT DÉLIRE AIGU APPARU CHEZ UN ADULTE JEUNE SANS ANTÉCÉDENTS PSYCHIATRIQUES

État délirant aigu induit par une substance

Laurent Karila*, Rim Zarmdini, Aymeric Petit***, Céline Speicher#, Geoffroy Valmy#, Amine Benyamina##, Michel Reynaud##, Michel Lejoyeux*****
* Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; université Paris-Sud-11, CEA-Inserm U1000 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 948010 Villejuif, France.
** Service de psychiatrie, hôpital Maison-Blanche, 75020 Paris, France.
*** Service de psychiatrie et d'addictologie, hôpital Bichat, université Paris-7, 75018 Paris, France.
Pôle de psychiatrie et conduites addictives en milieu pénitentiaire, 31000 Toulouse, France.
Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions ; université Paris-Sud-11 ; hôpital universitaire Paul-Brousse, 94800 Villejuif, France.
laurent.karila@pbr.aphp.fr

L'école psychiatrique française décrit sous le nom de psychoses délirantes aiguës un syndrome clinique aigu brutal et transitoire (moins de 6 mois) caractérisé par un délire riche, instable et polymorphe. Sur le plan de la délimitation du concept, comme Deniker l'avait souligné, il faut éliminer du cadre de celles-ci les épisodes confusionnels ou confuso-oniriques simples. Les états délirants sont des urgences psychiatriques. Ces états sont parfois nommés bouffées délirantes, bouffées délirantes polymorphes, psychoses délirantes aiguës, psychose toxique aiguë/pharmacopsychose, ou trouble schizophréniforme.

La pharmacopsychose se définit comme une décompensation psychotique liée aux drogues ou aux médicaments. La littérature les répertorie en trois niveaux, la prise de toxiques entraînant une aggravation des troubles psychotiques sur une psychose chronique connue, la révélation de manifestations psychotiques sur une psychose préexistante méconnue, ou des manifestations psychotiques aiguës disparaissant sous traitement.[1] Nous nous intéresserons dans cet article à l'état délirant aigu induit par une substance psychoactive (hors alcool).

Données cliniques générales

Dans la grande majorité des cas, les états délirants surviennent chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans. Cependant, l'âge de début est souvent atypique comme, par exemple, l'apparition *de novo* de symptômes psychotiques chez un adulte de plus de 35 ans sans antécédents psychiatriques connus. Certains facteurs peuvent prédire un trouble psychotique induit par une substance comme des antécédents personnels ou familiaux d'addiction, un trouble lié à l'usage d'une substance quelle que soit son intensité, et une symptomatologie anxieuse.

Le délai de survenue de la symptomatologie varie en fonction de la substance. En effet, les symptômes peuvent survenir lors des premières expérimentations de cannabis, de cocaïne, d'ecstasy alors que des consommations prolongées et de fortes doses d'anxiolytiques peuvent aussi être à l'origine de ce trouble.

Certains agents pharmacologiques peuvent être à l'origine de symptômes psychotiques, généralement lorsque les posologies usuelles ne sont pas respectées ; ainsi, à titre d'exemple, les agents anticholinergiques, les anticonvulsivants, les antiparkinsoniens, les corticoïdes (tableau 1).

Différents agents toxiques comme les insecticides organophosphorés, les gaz neurotoxiques, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone et les substances volatiles (essence, peinture…) ont été rapportés comme inducteurs d'état délirant aigu.

Les symptômes peuvent persister aussi longtemps que le sujet continue à consommer la substance. Ils régressent généralement lorsqu'il n'est plus exposé au produit. Il est nécessaire de prévoir un traitement antipsychotique.

Si les symptômes persistent plus de 12 semaines (4 semaines pour le DSM-5 et 12 semaines pour la CIM-10), le diagnostic de trouble induit par une substance ou un médicament doit être réévalué.

Lors d'une exposition ultérieure au même produit, le tableau psychotique est presque identique au premier épisode,

TABLEAU 1

Trouble psychotique induit par les corticoïdes
Survenue du trouble dans la majorité des cas les 2 premières semaines
Pas d'antécédents psychiatriques chez la grande majorité des patients
La présence d'antécédents psychiatriques n'est pas prédictive d'une rechute sous corticoïdes
Prise en charge : arrêt progressif des corticoïdes si cliniquement possible ou maintien d'une dose minimale efficace tolérée ; traitement psychotrope par antipsychotique atypique à faible dose

même si les doses sont inférieures à celles initialement utilisées et malgré de longues périodes d'abstinence.

Les états délirants induits doivent être pris en charge activement et précocement compte tenu de leur potentielle gravité. La demande de soins émane la plupart du temps de l'entourage du patient qui peut s'opposer à tout type d'intervention malgré l'intensité des symptômes.

Parmi les examens complémentaires à prescrire, il faut prévoir un dosage urinaire des toxiques (cannabis, cocaïne, amphétamines, opiacés, benzodiazépines…).

Définitions

L'état délirant aigu induit par une substance correspond dans la cinquième version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) au trouble psychotique induit par une substance ou un médicament. Il est défini par des hallucinations ou des idées délirantes apparaissant pendant une intoxication ou un sevrage, ou dans le mois qui a suivi. L'affection n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance (précédant le début de la prise de toxiques, persistant au-delà d'un mois environ après sevrage, antécédents d'épisodes récurrents non liés à une substance) et ne survient pas au décours de l'évolution d'un *delirium*. Les symptômes excèdent ceux généralement associés à une intoxication aiguë ou à un sevrage. Les troubles psychotiques induits par une substance, chroniques ou prolongés, sont difficiles à distinguer d'un processus psychotique primaire.[1]

La dixième version de la *Classification internationale des troubles mentaux* (CIM 10) évoque un trouble psychotique lié à l'utilisation d'une substance psychoactive. L'analyse sémiologique doit retrouver des symptômes psychotiques au cours de l'utilisation d'une substance psychoactive ou dans les deux semaines qui suivent, leur persistance plus de 48 heures et une durée du trouble ne dépassant pas 6 mois. Le diagnostic de pharmacopsychose impose donc des critères cliniques stricts. De plus, il n'est pas aisé lorsque coexistent une consommation régulière de drogues et une symptomatologie psychotique.[2] •

RÉFÉRENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e éd.) [DSM-5]. APA, 2013.
2. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: critères diagnostiques pour la recherche (10e éd.) [CIM-10]. Paris: Masson, 2000.

État délirant induit par le cannabis

Le cannabis, dont le principal composé psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol (D9-THC), peut provoquer des idées délirantes, une anxiété, une labilité émotionnelle.

Une pharmacopsychose cannabique (psychose cannabique aiguë) est un trouble d'évolution brève (de 8 jours à 4 semaines), de début brutal, concomitant de l'intoxication ou apparaissant dans le mois qui suit l'arrêt de l'intoxication. Il peut survenir dans un contexte de modification de la consommation de cannabis (produit plus dosé, forme galénique différente comme l'utilisation d'huile, d'herbe ou de résine très riche en D9-THC…). La personnalité prémorbide ne semble pas liée à des éléments schizoïdes ou schizotypiques. Il n'existe pas de terrain sous-jacent particulier en dehors de la vulnérabilité addictive du sujet consommateur.

Le tableau clinique comprend un délire aigu, brutal polymorphe dans ses mécanismes et ses thèmes, non systématisé, avec une adhésion totale au délire et l'absence de cause organique. Les principaux thèmes sont habituellement la persécution ou des idées de grandeur. Il s'accompagne souvent d'hallucinations visuelles et auditives et d'un automatisme mental avec syndrome d'influence (hallucinations intrapsychiques). Sur le plan de la participation affective, outre la labilité de l'humeur et l'anxiété, sont trouvées une dépersonnalisation, une déréalisation, et une impression de déjà-vu. Une légère désorganisation de la pensée et des symptômes de la lignée de Schneider (intrusion et diffusion de la pensée) sont décrits.

L'évolution de cette pathologie est identique à celle d'une bouffée délirante aiguë, mais les rechutes sont plus fréquentes lors de nouvelles consommations. La prise en charge thérapeutique doit comprendre une hospitalisation en psychiatrie, sous contrainte le plus souvent selon les dispositions de la loi de septembre 2013 (soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou en péril imminent) devant l'absence de consentement du patient en raison de son trouble et de la nécessité de soins. Le traitement pharmacologique doit combiner, après un bilan préthérapeutique (hémogramme, ionogramme sanguin dont la kaliémie, transaminases, gamma-glutamyltransférase, électrocardiogramme), des neuroleptiques sédatifs (loxapine, cyamémazine, par exemple) et des antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, par exemple). Une psychothérapie de soutien doit être envisagée ainsi qu'un traitement addictologique concomitant comprenant une approche comportementale combinée à des anxiolytiques non benzodiazépiniques (hydroxyzine, neuroleptique sédatif, par exemple) ainsi qu'une proposition d'arrêt de la consommation de tabac.[2]

État délirant aigu induit par la cocaïne

Les premiers cas d'hallucinations sous cocaïne ont été publiés dans la revue *Science* en 1889. Les psychostimulants, comme la cocaïne, peuvent produire des troubles délirants aigus chez des sujets sains et exacerber les symptômes positifs chez la majorité des schizophrènes. Un tableau psychotique aigu transitoire est

TABLEAU 2

Diagnostics différentiels

• Intoxication par une substance avec perturbation des perceptions. • Sevrage à une substance avec perturbation des perceptions. Ces deux diagnostics s'associent à une altération des perceptions (scintillements lumineux, sons, illusions visuelles) avec une appréhension préservée de la réalité concernant ces expériences. Le patient reconnaît que les perceptions sont induites par la substance, n'y adhère pas et n'agit pas en fonction d'elles. Des flash-back secondaires à l'utilisation d'hallucinogènes peuvent survenir longtemps après l'arrêt de la substance. Le diagnostic de trouble induit est plus probable qu'une intoxication ou qu'un sevrage lorsque la personne délirante ou hallucinée n'est pas consciente que ce qu'elle vit est directement dû à l'utilisation de la substance, lorsqu'on estime que les symptômes psychotiques excèdent ceux qui sont généralement associés au syndrome d'intoxication ou de sevrage et si les symptômes sont suffisamment sévères pour justifier une prise en charge clinique indépendante.
• État psychotique aigu dû à une affection médicale générale ; par exemple, un hypercorticisme secondaire à une maladie de Cushing. Un examen clinique complet et des examens complémentaires sont indispensables.
• État psychotique primaire ; différents arguments suggèrent que les symptômes psychotiques sont mieux expliqués par un trouble psychotique primaire que par un trouble induit par une substance comme l'apparition des symptômes qui précèdent le début de l'utilisation de la substance, la survenue des symptômes pendant des périodes d'abstinence prolongée, le développement des symptômes qui excèdent largement ce à quoi on pourrait s'attendre, l'adhésion forte de la personne malade à son délire et aux hallucinations avec une perte du contact avec la réalité et la présence d'antécédents de troubles psychotiques primaires récurrents.
• Psychose puerpérale, manie ou mélancolie délirante, décompensation délirante d'une pathologie psychiatrique chronique ; une analyse sémiologique précise permet un bon diagnostic.

le plus fréquemment retrouvé chez des patients ayant un trouble lié à l'usage de cocaïne.

Habituellement, les épisodes délirants aigus débutent quelques heures après la prise de cocaïne et s'amendent environ 24 heures après l'arrêt de la consommation. Le début des troubles est aigu une fois sur deux, progressif ou insidieux.

Les signes cliniques les plus fréquents sont des idées délirantes de mécanisme interprétatif, avec des thèmes de persécution (sentiment d'être suivi, crainte d'être pris en filature par la police, peur d'ennemis inconnus, sentiment d'être arrêté par la police). Sont retrouvées des hallucinations auditives, visuelles (animaux, ombres de personnes les épiant, visions de figures ou de mouvements géométriques à la périphérie du champ visuel, classiquement les yeux ouverts) ou tactiles. Il existe également des hallucinations cénesthésiques avec sensations de froid, de brûlures, d'électricité ou de picotements pouvant aller jusqu'à la sensation de grouillement sous la peau de parasites, de vers ou de microbes, que le patient finit par apercevoir en même temps qu'il les sent, lors d'un usage chronique de cocaïne. Ces sensations peuvent entraîner des lésions de grattage. Au niveau des muqueuses, il peut s'agir de la sensation que les lèvres, la bouche, la luette sont remplies de sable, de verre pilé, de morceaux de fil, que le sujet cherche à arracher avec le doigt ou des pinces. Une forte composante thymique avec agitation paroxystique et parfois des comportements violents, auto- ou hétéro-agressifs sont décrits. Un syndrome de dépersonnalisation (trouble de la conscience de soi), de déréalisation (perte de la notion de réalité), un sentiment subjectif d'étrangeté que le sujet ressent de manière angoissante, un tableau souvent marqué par un vécu interprétatif ou imaginatif peuvent être présents. Le profil évolutif de ce trouble est similaire à celui décrit pour le cannabis *(v. supra)*.

La prise en charge thérapeutique doit être intégrée, c'est-à-dire qu'il faut prendre en compte à la fois le problème psychiatrique et le problème addictologique.[3]

État délirant induit par les amphétamines

Des états délirants aigus sont décrits au cours de consommations régulières d'amphétamines. Cliniquement, il existe un délire débutant par un vague sentiment de suspicion qui progressivement croît et s'enrichit d'idées délirantes de référence. Les hallucinations visuelles sont très fréquentes. Elles se résument à de simples illusions ou à des distorsions des perceptions visuelles. Les hallucinations auditives sont identiques à celles rencontrées habituellement dans les autres états délirants. Les voix sont hostiles, insultantes, faites d'ordres et de critiques. Les hallucinations cénesthésiques sont plus spécifiques et caractérisées par des picotements ou des démangeaisons suggérant la présence de petits animaux grouillant sous la peau *(speed bugs)*. Des micro-hallucinations tactiles ont été décrites. Il existe des stéréotypies caractérisées par des mouvements de balancement du corps d'avant en arrière, ainsi que des mouvements rythmiques de la bouche. Une désinhibition et une stimulation du désir sexuel peuvent être à l'origine de conduites sexuelles non protégées. La participation affective est marquée par une note thymique importante souvent sur le versant « excitation », parfois sur le versant « dépression » avec anxiété. Il n'existe pas de cause organique expliquant cet état clinique. L'évolution et la prise en charge thérapeutique sont similaires à ce qui a été décrit pour le cannabis *(v. supra)*.[4]

Autres substances en cause

Ecstasy

Les états délirants aigus induits par l'ecstasy sont marqués par des troubles à type d'illusion et d'hallucinations surtout visuelles, des états de dépersonnalisation, des troubles du sommeil, des manifestations dépressives, des manifestations anxieuses.[5]

LSD, psilocybine et phencyclidine

Le LSD et la psilocybine sont connus pour leurs effets hallucinogènes. Ils provoquent des pharmacopsychoses et des flash-backs. Leurs effets sont le plus souvent de durée brève. La phencyclidine (PCP) a été responsable de nombreux cas de troubles psychotiques précoces (parfois lors de la première prise) et durant quelques semaines.[6]

Opiacés

Ils peuvent induire des pharmacopsychoses avec une sémiologie assez semblable à ce qui est décrit pour le cannabis ou la cocaïne *(v. supra)*.[7]

Conclusion

Devant l'augmentation des prévalences des consommations de substances psychoactives illicites comme le cannabis ou la cocaïne, les tableaux d'état délirant aigu induits doivent faire partie de la décision diagnostique du praticien confronté à un état d'agitation. Il est important de faire une analyse minutieuse de l'anamnèse et de la sémiologie, et de prescrire les examens complémentaires permettant d'éliminer certains diagnostics différentiels (tableau 2). La prise en charge multimodale doit intégrer à la fois la psychiatrie et l'addictologie. •

L. Karila déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires BMS, Euthérapie, AstraZeneca, Lundbeck, Gilead, Sanofi Aventis, DA Pharma, Reckitt Bensicker et Bouchara-Recordati.
A. Petit, C. Speicher et G. Valmy déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
M. Lejoyeux déclare avoir collaboré ponctuellement avec Merck-Lipha et Lundbeck.
M. Reynaud déclare des interventions pour les entreprises Lundbeck, Ethypharm, Merck Serono, Reckitt, DA Pharma et Bioprojet ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par l'entreprise Lundbeck, Merck Serono, Reckitt, DA Pharma et Bioprojet.
A. Benyamina déclare avoir fait des conférences pour Bristol-Myers-Squibb, Euthérapie, Lundbeck et Merck-Serono, être investigateur clinique pour Euthérapie et être membre du board Reckitt-Benckiser.

RÉFÉRENCES

1. **Karila L.** Psychiatrie, pédopsychiatrie, addictologie. Medline, 2014.
2. **Karila L, Roux P, Rolland B, et al.** Acute and long-term effects of cannabis use: a review. Curr Pharm Des 2014;20:4112-8.
3. **Karila L, Petit A, Phan O, Reynaud M.** Les troubles psychotiques induits par la cocaïne: une revue synthétique. Rev Med Liege 2010;65:623-7.
4. **Bramness JG, Gundersen OH, Guterstam J, et al.** Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? BMC Psychiatry 2012;12:221.
5. **Vaiva G, Boss V, Bailly D, Thomas P, Lestavel P, Goudemand M.** An «accidental» acute psychosis with ecstasy use. J Psychoactive Drugs 2001;33:95-8.
6. **Mathias S, Lubman DI, Hides L.** Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. J Clin Psychiatry 2008;69:358-67.
7. **Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Dain S.** Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:65-85.

RÉSUMÉ État délirant aigu induit par une substance

L'état délirant aigu induit par une substance est l'une des causes à évoquer devant un état d'agitation dans un contexte clinique délirant aigu. Les patients sont le plus souvent vus aux urgences des hôpitaux. Un diagnostic rapide doit être posé. Une prise en charge thérapeutique intégrée doit être envisagée, c'est-à-dire tenant en compte à la fois les problèmes psychiatriques et addictologiques.

SUMMARY Acute substance induced psychotic disorder

An acute substance induced psychotic disorder is a cause to raise with a state of agitation in an acute delusional clinical setting. Patients are most often seen in hospital emergency rooms. Rapid diagnosis must be made. An integrated therapeutic management should be considered. Both psychiatric and addiction problems must be taken into account.

DÉPISTER LES FEMMES À HAUT RISQUE PENDANT LA GROSSESSE

Psychose du *post-partum*



Florence Gressier*, **, Aurélie Letranchant, Patrick Hardy*, ****
* Inserm UMR 1178, Équipe « Dépression, plasticité et résistance aux antidépresseurs » ;
** Service de psychiatrie, Univ Paris-Sud, AP-HP, centre hospitalo-universitaire de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.
florence.gressier@bct.aphp.fr

La période périnatale (grossesse et *post-partum*) s'accompagne de bouleversements à la fois somatiques et hormonaux mais aussi psychologiques, familiaux et sociaux. Elle est associée à un risque accru d'incidence ou de décompensation de pathologies psychiatriques.

La psychose du *post-partum* se caractérise par une symptomatologie riche et bruyante, avec des conséquences parfois dramatiques pour la mère et l'enfant. Il est important d'en connaître les spécificités cliniques et les facteurs de risque afin de permettre une prise en charge précoce et adaptée.

Son incidence est estimée à 1-2/1 000 naissances. Elle est donc moins fréquente que le baby blues et la dépression du *post-partum*. Le *baby blues* survient quelques jours après l'accouchement et touche 50 à 75 % des jeunes accouchées. La dépression du *post-partum* survient dans la première année, le plus souvent dans les 3 à 6 semaines, et s'observe chez 13 % des jeunes mères.[1]

Début brutal dans les 15 jours suivant l'accouchement

Différentes formes cliniques (psychoses délirantes aiguës, accès maniaques ou états mixtes, dépressions majeures, états schizophréniformes) ont été décrites avec des éléments communs.[1]

Les symptômes sont polymorphes, avec des fluctuations rapides du tableau clinique. Le début des troubles est brutal et précoce. Il se situe généralement dans les deux premières semaines suivant l'accouchement, parfois même dans les 48 à 72 premières heures du *post-partum*. La participation thymique est constante, d'allure souvent maniaque, avec une grande labilité thymique. On note une oscillation de la vigilance, une confusion et une angoisse majeure. Le délire est centré sur la naissance et l'enfant (négation de la maternité, sentiment de non-existence de l'enfant, conviction de substitution ou de mort de l'enfant, idées de filiation mystique…), avec une tonalité souvent persécutive. Ses mécanismes sont multiples et peuvent inclure des hallucinations (auditives, visuelles, olfactives, cénesthésiques).

Bien qu'il ait été rapporté un intervalle libre d'environ 48 heures, des données récentes sont en faveur de symptômes prodromiques de tonalité hypomaniaque, dans les trois premiers jours, à type de troubles du sommeil, irritabilité, labilité de l'humeur, perplexité, détachement et confusion, ainsi que des troubles de la relation mère-bébé tels qu'une bizarrerie ou un défaut d'accordage. Un *baby blues* marqué doit alerter. Le risque de suicide et d'infanticide est majeur.

Facteurs de risque

Au niveau des facteurs de risque gynéco-obstétricaux, on trouve essentiellement la primiparité. Les modifications hormonales, les complications obstétricales (petit poids de naissance, décès périnatal, hémorragie de la délivrance, prééclampsie, césarienne en urgence) et le manque de sommeil pourraient également contribuer à la survenue du trouble.[1,2]

Concernant les facteurs socio-démographiques, un âge supérieur à 35 ans ainsi que le statut de mère célibataire pourraient être des situations à risque de psychose du *post-partum*. Il ne semble pas exister de différence selon le niveau socio-éducatif et l'ethnicité.

Les antécédents psychiatriques représentent un facteur de risque considérable. Un antécédent personnel de psychose du *post-partum* exposerait à un risque de 30 à 50 % de survenue d'un nouvel épisode lors d'une grossesse ultérieure. Un trouble bipolaire entraînerait un risque de 30 % de psychose du *post-partum*. Les patientes ayant arrêté leur traitement thymorégulateur, et plus particulièrement le lithium, auraient davantage de risque d'avoir un épisode de décompensation que celles l'ayant poursuivi (70 % *vs* 24 %).[2]

Les antécédents familiaux seraient également un facteur de risque important. Ainsi, chez les femmes ayant un trouble bipolaire et un antécédent de psychose du *post-partum* chez une apparentée du 1er degré, le risque s'élèverait à 74 %.[2]

Prise en charge

La psychose du *post-partum* est une urgence et nécessite une évaluation rapide. Il est important d'éliminer en premier lieu une pathologie somatique (*v.* annexe sur www.larevuedupraticien.fr). Les principaux diagnostics différentiels sont la thrombophlébite cérébrale, la rétention placentaire et les causes infectieuses de confusion mentale. Ainsi, un examen clinique approfondi doit être fait en urgence, comprenant un examen gynécologique et neurologique.

Il est nécessaire de réaliser un bilan biologique pour éliminer une cause métabolique ou nutritionnelle, ainsi qu'une angiotomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique afin d'écarter une thrombophlébite cérébrale.

À la phase aiguë, la symptomatologie conduit à une hospitalisation en urgence en service de psychiatrie d'adultes, afin notamment de prévenir un risque de suicide ou d'infanticide. Une hospitalisation sous contrainte peut s'avérer nécessaire. Une prise en charge en unité mère-bébé peut être proposée dans un second temps.[3]

Sur le plan médicamenteux, il n'existe pas actuellement de recommandations spéci-

fiques. Un traitement psychotrope doit rapidement être mis en place.[4] Il doit être guidé par le tableau clinique, les antécédents psychiatriques personnels et familiaux, ainsi que par la réponse antérieure aux traitements psychotropes. Un traitement sédatif et anxiolytique est généralement nécessaire. Un traitement antipsychotique, privilégiant les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, amisulpride), est souvent le traitement de première intention. La posologie est adaptée suivant la clinique. La poursuite de l'allaitement est habituellement incompatible avec l'état clinique de la femme. Elle n'est pas recommandée en cas de prescription d'antipsychotique ou d'un thymorégulateur, en l'absence de données suffisantes, du fait des risques potentiels pour le nouveau-né. Un traitement thymorégulateur, par sels de lithium préférentiellement, ou acide valproïque, ou carbamazépine, est utilisé selon la clinique et/ou en présence d'antécédents personnels ou familiaux de troubles bipolaires. S'il existe des symptômes dépressifs, un traitement antidépresseur peut être prescrit avec prudence compte tenu du lien entre trouble bipolaire et psychose du *post-partum* et du risque de virage maniaque ou de cycles rapides. Bien que la monothérapie soit préférable, une bithérapie est souvent indispensable.

L'électroconvulsivothérapie peut également s'avérer un outil thérapeutique de choix, permettant une amélioration plus rapide des symptômes. Elle est indiquée lorsque la symptomatologie est particulièrement sévère et en cas de danger vital pour la mère et/ou pour l'enfant, de risque majeur de suicide ou d'infanticide, de résistance au traitement et/ou d'intolérance aux psychotropes.

L'abord psychothérapeutique est également essentiel et concerne la femme, la relation mère-enfant, incluant le père et la famille.

Le lien mère-bébé doit ainsi être maintenu ou restauré dès que possible avec des rencontres « médiatisées ».

Au décours de l'hospitalisation, les soins sont poursuivis en ambulatoire, avec une prise en charge pluridisciplinaire, permettant notamment l'accompagnement et le soutien de la relation mère-enfant. La situation peut faire l'objet dans certains cas d'une information préoccupante ou d'un signalement, avec parfois le recours à une ordonnance de placement provisoire de l'enfant.

L'évolution est en général spontanément résolutive en quelques mois. Dans 30 % des cas, il s'agit d'un épisode unique ; 60 % vont évoluer vers un trouble thymique et 10 % vers une schizophrénie. La récidive lors d'une nouvelle grossesse est de l'ordre de 30 %.[1, 2]

TABLEAU Comparaison entre psychose et dépression du *post-partum*

	Psychose du *post-partum*	Dépression du *post-partum*
Prévalence	0,1-0,2 %	13-15 %
Facteurs de risque	Antécédent personnel et familial de psychose du *post-partum* Trouble bipolaire personnel ou familial Génétiques Changements hormonaux Primiparité Privation de sommeil	Antécédent de dépression Dépression/anxiété durant la grossesse Antécédent psychiatrique familial Changements hormonaux Événements de vie stressants Faible support social Relation maritale faible
Début des troubles	Brutal, le plus souvent dans les 2 premières semaines	2 semaines à 1 an du *post-partum*
Symptômes	Manie Fluctuation thymique Idées délirantes Hallucinations Confusion Troubles du comportement Perplexité	Tristesse de l'humeur Perte d'intérêt Modification de poids Insomnie ou hypersomnie Agitation psychomotrice Asthénie, perte d'énergie Sentiment de culpabilité Autodévalorisation Difficulté de concentration
Prise en charge	Hospitalisation Antipsychotiques Thymorégulateurs Électroconvulsivothérapie Antidépresseurs (avec prudence) Lien mère-enfant	Hospitalisation ou suivi ambulatoire Antidépresseurs Psychothérapie Électroconvulsivothérapie Lien mère-enfant
Risque de récidive	30-50 %	40 %
Évolution	30 % épisode unique 60 % trouble thymique 10 % schizophrénie	25 % épisodes non puerpéraux

Prévention et dépistage précoce

Le dépistage des femmes à haut risque de psychose du *post-partum* doit être réalisé précocement pendant la grossesse, notamment lors de l'entretien prénatal précoce. Les femmes ayant un trouble bipolaire ou un antécédent personnel ou familial de psychose du *post-partum* doivent être surveillées étroitement.

Un traitement prophylactique en *post-partum* immédiat peut être discuté, notamment en cas d'antécédents personnels de psychose du *post-partum* ou de trouble bipolaire.[4] Plusieurs études montrent que les sels de lithium permettent de prévenir les récidives dans le *post-partum*. L'utilisation d'autres thérapeutiques est moins documentée. Ainsi, la carbamazépine pourrait être également

utilisée en deuxième intention. Une étude a rapporté un bénéfice de l'olanzapine. Le divalproate n'a pas montré de bénéfice dans la prévention de la psychose du *post-partum*. L'utilisation d'estrogènes est controversée, tandis que la progestérone n'apporterait aucun bénéfice.

Les symptômes prodromiques doivent pouvoir être dépistés précocement. L'éducation de la femme qui a déjà eu une psychose du *post-partum* ou est suivie pour un trouble bipolaire et de son entourage est primordiale, l'apparition de symptômes devant amener à consulter rapidement. Les acteurs du soin en périnatalité doivent repérer les spécificités de la psychose du *post-partum* comparées à la dépression du *post-partum* (*v.* tableau)[5] et pouvoir diriger la femme vers des soins psychiatriques adéquats. Des stratégies de prévention sont à organiser de manière pluridisciplinaire.

Conclusion

La psychose puerpérale a une place particulière au sein des pathologies psychiatriques périnatales. Malgré un cadre nosographique non spécifique, les données actuelles rendent compte du lien entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire. Les enjeux résident dans la prévention de sa survenue et l'intervention précoce. À plus long terme, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire avec une attention toute particulière sur la relation mère-bébé. •

Une place et une étiopathogénie encore débattues

Bien que décrite dès l'Antiquité, la place de la psychose du *post-partum* au sein des classifications reste encore débattue. En France, elle est individualisée et décrite comme une psychose délirante aiguë.[1]

Le DSM-5 l'intègre dans les troubles psychiatriques (épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte d'un trouble dépressif majeur, bipolaire I ou II, trouble psychotique bref) débutant dans le péripartum (pendant la grossesse ou dans les 4 premières semaines du *post-partum*). Dans la CIM-10, elle est incluse dans les troubles mentaux et du comportement sévères associés à la puerpéralité, non classés ailleurs (F53.1). La plupart des auteurs suggèrent un lien étroit entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire.[2]

Sur le plan hormonal, une des hypothèses serait l'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques aux variations de taux de stéroïdes sexuels.

Une altération de la régulation du système immunitaire pourrait jouer un rôle dans la survenue de la psychose du *post-partum*. Cette hypothèse est renforcée par des modifications retrouvées dans l'expression des micro-ARN, régulateurs de l'expression des gènes. Du point de vue génétique, le gène du transporteur de la sérotonine (les polymorphismes 5-HTTLPR et 5-HTTVNTR) pourrait être une piste intéressante. Enfin, des études *genome-wide* ont suggéré l'implication des chromosomes 16p13 et 8q24.[3, 4]

RÉFÉRENCES

1. **Dayan J.** Clinique et épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du *post-partum*. Revue et synthèse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:549-61.
2. **Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL.** A review of postpartum psychosis. J Womens Health (Larchmt) 2006;15:352-68.
3. **Weigelt K, Bergink V, Burgerhout KM, Pescatori M, Wijkhuijs A, Drexhage HA.** Down-regulation of inflammation-protective microRNAs 146a and 212 in monocytes of patients with postpartum psychosis. Brain Behav Immun 2013;29:147-55.
4. **Kumar HB, Purushottam M, Kubendran S, et al.** Serotonergic candidate genes and puerperal psychosis: an association study. Psychiatr Genet 2007;17:253-60.

F. Gressier déclare avoir participé à des actions de formation pour les laboratoires Lundbeck et Servier et avoir obtenu une bourse de post-doctorat (2011-2012) des laboratoires Servier.
A. Letranchant et P. Hardy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA PSYCHOSE PUERPÉRALE SONT PRÉSENTÉS EN « ANNEXE WEB » SUR LE SITE WWW.LAREVUEDUPRATICIEN.FR (V. SOMMAIRE ÉLECTRONIQUE/COMPLÉMENTS WEB DU DOSSIER ÉTATS DÉLIRANTS)

RÉSUMÉ Psychose du *post-partum*

La psychose du *post-partum* est une pathologie rare avec une incidence estimée à 1-2/1 000 naissances. Les données actuelles sont en faveur d'un lien étroit entre psychose du *post-partum* et trouble bipolaire. Le tableau clinique est polymorphe et fluctuant. Il comprend une labilité thymique, une confusion, des éléments délirants, des hallucinations et des troubles du comportement. La psychose du *post-partum* peut avoir des conséquences dramatiques. Il s'agit d'une urgence psychiatrique qui nécessite une attention médicale immédiate afin d'exclure toute cause organique. Ainsi, une détection précoce des symptômes et un traitement adapté sont essentiels. Une prise en charge rapide et efficace est nécessaire pour la santé de la mère, de l'enfant, ainsi que pour le lien mère-enfant. Les professionnels de la santé périnatale doivent être attentifs au dépistage des symptômes de la psychose du *post-partum*. La psychoéducation des patients et de leur famille est primordiale.

SUMMARY Post-partum psychosis

Postpartum psychosis occurs in 1-2/1000 childbearing women. It is commonly admitted that it belongs to bipolar disorder with psychotic features. A strong link between puerperal psychosis and bipolar disorder has been established. Symptoms include rapid mood fluctuations, confusion, delusions, hallucinations and bizarre behaviour. It can lead to devastating consequences. It is a psychiatric emergency that requires an urgent evaluation to exclude any organic cause. Therefore, early identification and appropriate treatment are critical. A quick and effective relief is necessary for maternal and child health and mother-infant relationship. Perinatal health professionals have to be accurate screening postpartum psychosis symptoms and have to educate patients and their family.

RÉFÉRENCES

1. **Dayan J.** Clinique et épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs de la grossesse et du post-partum. Revue et synthèse. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007;36:549-61.
2. **Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL.** A review of postpartum psychosis. J Womens Health (Larchmt) 2006;15:352-68.
3. **Glangeaud-Freudenthal NM, Howard LM, Sutter-Dallay AL.** Treatment - mother-infant inpatient units. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:147-57.
4. **Doucet S, Jones I, Letourneau N, Dennis CL, Blackmore ER.** Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. Arch Womens Ment Health 2011;14:89-98.
5. **Doucet S, Dennis CL, Letourneau N, Blackmore ER.** Differentiation and clinical implications of postpartum depression and postpartum psychosis. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2009;38:269-79.

DES PRODROMES DANS PLUS DE 2 TIERS DES CAS DANS LES 6 MOIS QUI PRÉCÈDENT

Décompensation délirante aiguë des pathologies psychiatriques



Catherine Faget-Agius, Christophe Lançon
Service de psychiatrie adulte, CHU La Conception, 13385 Marseille Cedex 05, France.
catherine.faget@ap-hm.fr ; christophe.lancon@ap-hm.fr

La schizophrénie et le trouble bipolaire constituent deux grandes pathologies psychiatriques qui nécessitent une prise en charge thérapeutique au long cours. Leur cours évolutif est fait d'épisodes aigus et de périodes de rémission. Un des principaux objectifs thérapeutiques, après avoir traité l'épisode aigu, est de prévenir les rechutes. Plus de la moitié des patients rechutent dans les 2 ans qui suivent un premier épisode de schizophrénie et plus de 90 % des patients diagnostiqués bipolaires font au moins une rechute au cours de leur vie.[1, 2] Le plus souvent, les rechutes se manifestent par la réapparition d'idées délirantes aiguës, que ce soit dans le cadre de la schizophrénie ou du trouble bipolaire.

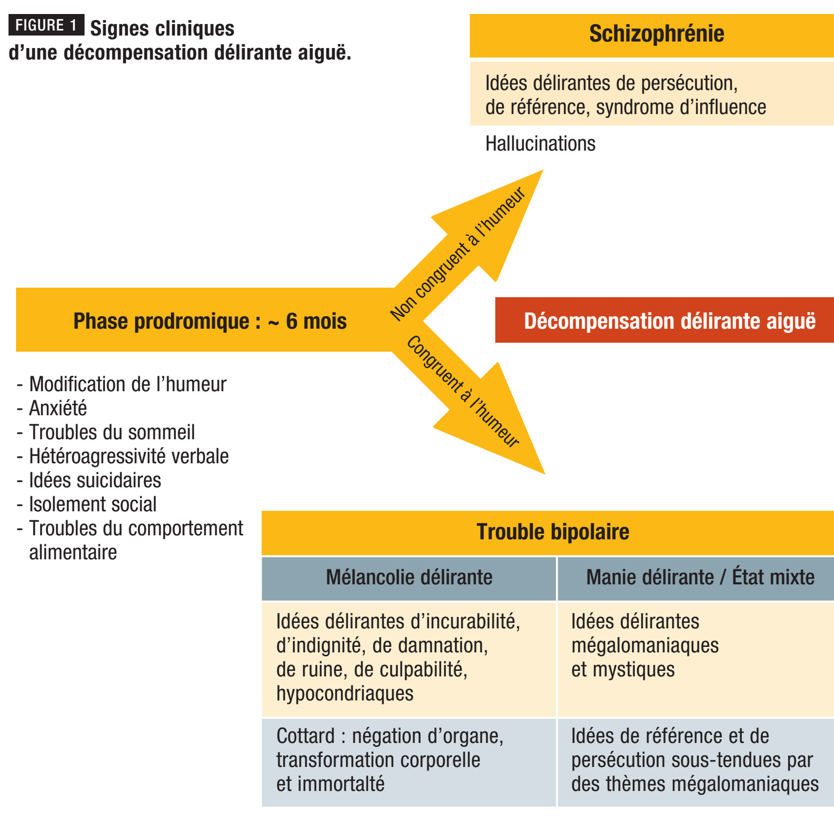


FIGURE 1 **Signes cliniques d'une décompensation délirante aiguë.**

Repérer les signes prodromiques

Les signes prodromiques d'une décompensation délirante aiguë sont présents dans 66 à 100 % des cas et apparaissent dans les 6 mois qui précèdent l'acmé de la décompensation.[3]

Le patient a souvent initialement une modification de l'humeur, avec une humeur dépressive, un manque de plaisir ; ou à l'opposé une humeur expansive et labile, avec une agitation psychomotrice et une irritabilité. On note également la présence de troubles de la volition avec une baisse de l'élan vital, une asthénie, une restriction des centres d'intérêts. Les symptômes anxieux sont aussi présents très tôt avec une sensation de tension interne, une préoccupation excessive sur sa santé ou sur des problèmes mineurs du quotidien. Le patient se plaint également de troubles du sommeil qui doivent être un signe d'alerte quelle qu'en soit la forme (insomnie d'endormissement, matinale ou totale, hypersomnie, inversion du cycle nycthéméral).

À un stade plus avancé de la phase prodromique, une hétéro-agressivité verbale apparaît, pouvant prendre la forme d'une coprolalie* ou d'un autoritarisme. Le patient commence à avoir des idées suicidaires, ne ressent plus le besoin d'avoir des contacts sociaux et s'isole

* Coprolalie : tic de langage qui consiste à tenir des propos grossiers et obscènes.

TABLEAU 1 **Évaluation du risque suicidaire**

Niveau d'intentionnalité	Antécédents	Présence de comorbidités	Présence de signes cliniques favorisant le passage à l'acte	Environnement du patient
Planification suicidaire	Personnels de TS : rechercher les moyens employés	Addictives : favorisent le passage à l'acte et augmentent le délire	Agitation	Événement de vie précipitant ou aggravant : rupture, conflit, échec, deuil
Moyens à disposition pour mettre en œuvre ses plans	Familiaux de TS ou de suicide abouti	Psychiatriques	Insomnie persistante	Soutien et présence de l'entourage familial ou amical
Létalité potentielle des moyens		Somatiques	Impulsivité	Capacité d'accès aux soins
			Actes imposés par un syndrome d'influence	
			Absence de conscience des troubles	

TS : tentative de suicide.

donc socialement et professionnellement. En parallèle, des troubles du comportement alimentaire apparaissent, se manifestant soit par une restriction alimentaire, soit par une hyperphagie et une désorganisation du rythme des prises alimentaires (fig. 1).[4]
Ces signes prodromiques ne sont ni spécifiques à la schizophrénie ni au trouble bipolaire. Il est important de savoir les repérer afin d'intervenir au plus tôt et d'éviter une hospitalisation.

Diagnostiquer une décompensation délirante aiguë

Le tableau clinique d'une décompensation délirante aiguë est généralement bruyant.

Dans la schizophrénie

On note la réapparition ou l'exacerbation d'idées délirantes et/ou d'hallucinations. La réalité est transformée par les fausses croyances du sujet et donne lieu à un vécu délirant. Le patient exprime alors des idées délirantes de persécution croyant qu'une ou plusieurs personnes lui veulent du mal et qu'il est au centre d'un complot. On trouve également des idées délirantes de référence, le patient ayant l'impression qu'on parle de lui, qu'on lui envoie des messages à travers les émissions télévisuelles ou les journaux. Il peut également avoir l'impression qu'une action occulte dirige ses pensées, ses mouvements, ses sentiments, il s'agit alors du syndrome d'influence. De plus, la réalité peut également être transformée par des troubles perceptuels qui sont à l'origine des hallucinations. Les hallucinations les plus fréquentes dans la schizophrénie sont les hallucinations auditives, elles se manifestent souvent par des attitudes d'écoute et une soliloquie. Les patients rapportent également des hallucinations cénesthésiques (sensation de toucher, d'effleurement, de piqûre, de brûlure) qu'ils intègrent dans un vécu délirant d'ensorcellement ou de possession. Des hallucinations gustatives et olfactives sont aussi notées, alors que les hallucinations visuelles sont très rares dans la schizophrénie et doivent avant tout faire évoquer une organicité. Enfin, lors d'une décompensation délirante aiguë de schizophrénie, une désorganisation est présente. Le patient a un comportement bizarre, sourit sans raison, peut avoir des stéréotypies verbales ou motrices.

Dans le trouble bipolaire

La décompensation thymique est au premier plan, avec soit des éléments en faveur d'un épisode dépressif majeur (humeur triste, anhédonie, sentiment d'inutilité, ruminations anxieuses), soit des éléments en faveur d'un épisode maniaque (humeur exaltée, tachypsychie, logorrhée, hyperactivité, désinhibition). Les éléments dépressifs et maniaques peuvent coexister au cours d'un même épisode de décompensation thymique, on parle alors d'état mixte. Des éléments délirants aigus tels que des idées délirantes et/ou des hallucinations peuvent être présents en même temps que les éléments thymiques, constituant ainsi les formes cliniques avec caractéristiques psychotiques.
Les éléments délirants sont dits congruents à l'humeur, c'est-à-dire de tonalité négative en cas de dépression ou de tonalité positive dans une manie. Lorsqu'il s'agit d'un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) sévère

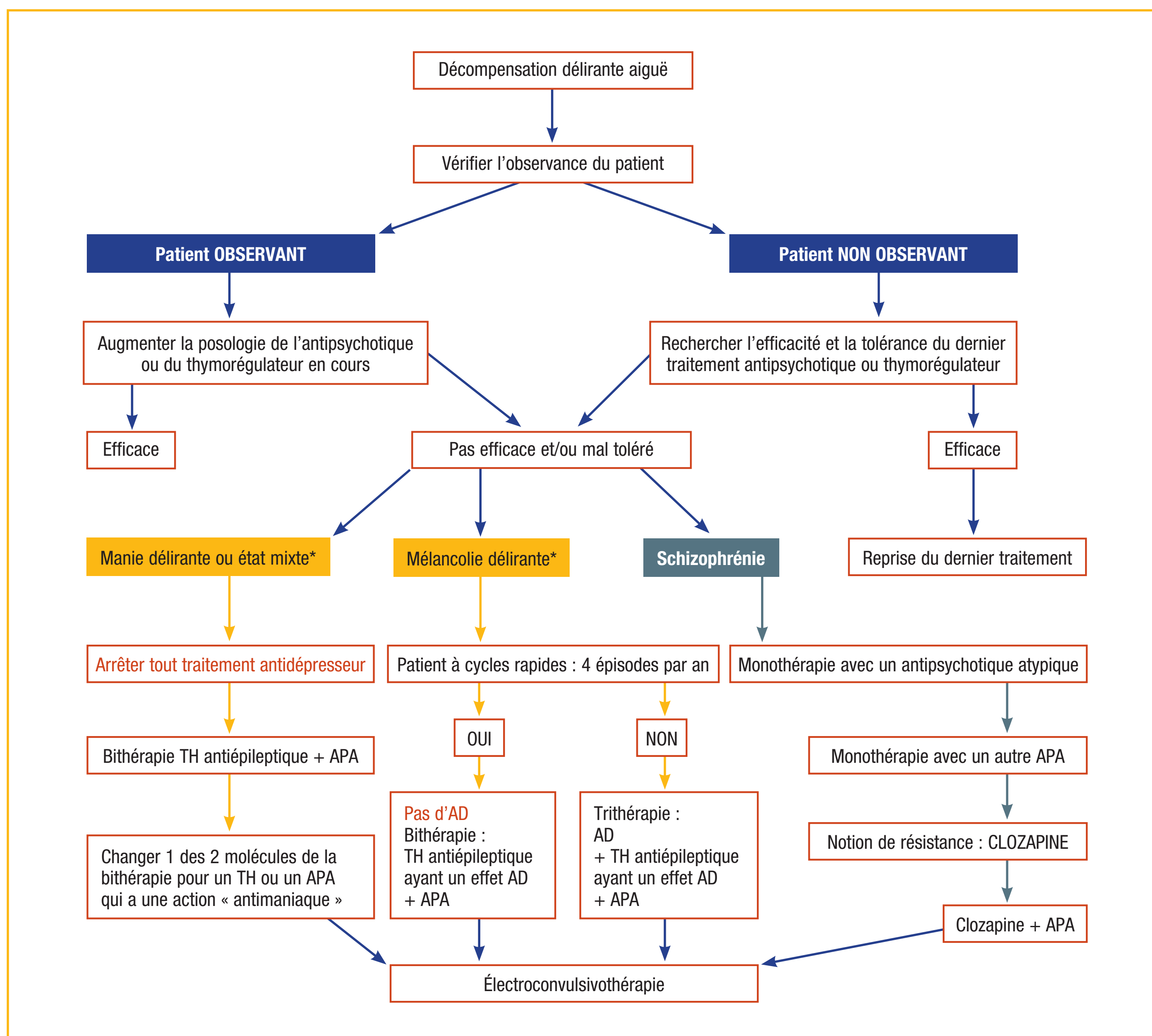


FIGURE 2 Arbre décisionnel de prise en charge d'une décompensation délirante aiguë.
* La manie délirante, l'état mixte ou la mélancolie délirante entrent dans le cadre d'un diagnostic de trouble bipolaire. Les patients « à cycles rapides » ont au moins 4 épisodes thymiques par an, on parle alors de trouble bipolaire à cycles rapides.
AD : antidépresseur ; **APA** : antipsychotique atypique ; **TH** : thymorégulateur.

avec caractéristiques psychotiques, on parle de mélancolie délirante. Le patient exprime alors des idées délirantes d'incurabilité, d'indignité, de damnation, de ruine. On retrouve aussi des idées délirantes de culpabilité, le patient se culpabilisant plus de la moitié de la journée pour des faits mineurs, ainsi que des idées délirantes hypocondriaques. Une forme particulière de mélancolie délirante est le syndrome de Cotard dont les thèmes délirants sont la négation d'organe, la transformation corporelle et l'immortalité. Enfin, des idées délirantes non congruentes à l'humeur notamment à thème de persécution ou des hallucinations peuvent également être présentes dans les épisodes mélancoliques.

En ce qui concerne les épisodes maniaques, les thèmes délirants sont la mégalomanie, qui est souvent enrichie d'éléments mystiques, les sujets se pensant ainsi investis d'une mission divine. On trouve également des idées

TABLEAU 2

Antipsychotiques et thymorégulateurs à prescrire en cas de décompensation délirante aiguë

Antipsychotiques atypiques			Thymorégulateur		
				À visée antimaniaque ou mixte	À visée antidépressive
Amisulpride	1	Schizophrénie	**Téralithe**	OUI	OUI
	2	1 200 mg	Posologies à adapter en fonction du dosage plasmatique de téralithe		
	3	400 mg maximum par prise en 1 à 3 fois/j	Bilan pré-lithium avant instauration		
	4	Prise de poids Hyperprolactinémie Symptômes extrapyramidaux	Prise de poids Insuffisance rénale chronique Dysthyroïdie Troubles du rythme cardiaque		
Olanzapine	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Carbamazépine**	OUI	NON
	2	20 mg	600 à 1 200 mg		
	3	10 à 20 mg par jour en 1 ou 2 prises	Dosage plasmatique de carbamazépine		
	4	Prise de poids Diabète Hypercholestérolémie	Inducteur enzymatique Prise de poids		
Rispéridone	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Oxcarbazépine**	OUI	NON
	2	16 mg	2 400 mg		
	3	Initier à 2 mg puis augmenter par palier de 2 mg dans la schizophrénie et de 1 mg dans la manie par jour jusqu'à 8 mg	Initier à 600 mg en 2 prises Augmenter par palier de 600 mg/j		
	4	Symptômes extrapyramidaux Hyperprolactinémie	Hyponatrémie Ataxie, tremblements Troubles gastro-intestinaux		
Aripiprazole	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Valproate**	OUI	OUI
	2	30 mg	2 500 mg		
	3	15 à 30 mg par jour en une prise	Initier à 750 mg répartis 2 à 3 fois/j Augmenter en fonction du dosage plasmatique de valproate		
	4	Impatiences Akathisie Tremblements	Hépatopathies Prise de poids		

Quétiapine	1	Schizophrénie **Épisode maniaque**	**Valpromide**	OUI	OUI
	2	800 mg	1 800 mg		
	3	J1 : 400 mg J2 : 600 mg À prendre 1 heure avant le repas	Initier à 300 ou 600 mg et augmenter par palier de 300 mg tous les 3 jours		
	4	Sédation Prise de poids	Hépatopathies Prise de poids		
Clozapine	1	Schizophrénie pharmacorésistante	**Lamotrigine**	NON	OUI
	2	900 mg	700 mg		
	3	Initier à 25 mg et augmenter par palier de 25 mg par semaine Hémogramme 1 fois par semaine pendant 18 semaines puis 1 fois par mois (carnet de suivi de Leponex)	Initier à 50 mg/j pendant 2 semaines Augmenter par palier de 50 mg toutes les 2 semaines Adapter la posologie en fonction du dosage plasmatique de lamotrigine		
	4	Agranulocytose Tachycardie Myocardite Sédation	Éruptions cutanées Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson Atteinte hépatique		

1 : indications ; **2 :** posologie initiale ; **3 :** modalités de prescription ; **4 :** effets indésirables.

de référence, également sous-tendues par des idées mégalomaniaques : la télévision ou les journaux leur adressent des messages personnels parce qu'ils sont célèbres ou importants. Les thèmes délirants de persécution peuvent être également présents et sont soit congruents à l'humeur s'ils sont en relation directe avec les idées mégalomaniaques (la persécution est, dans ces cas, la conséquence du pouvoir ou de l'importance particulière du sujet), soit non congruents au même titre que les idées de pensées imposées ou de diffusion de la pensée (qui sont cependant des thèmes délirants plus rares dans la manie) [fig. 1].[5]

Évaluer le risque suicidaire

Le risque de suicide est majeur lors d'une décompensation délirante aiguë : 15 % des patients atteints de troubles bipolaires et 10 % des patients atteints de schizophrénie décèdent par suicide. Il est donc indispensable de rechercher la présence d'idées suicidaires devant toute décompensation délirante aiguë et d'évaluer le risque suicidaire (tableau 1).[6] Cette évaluation est un facteur déterminant de la modalité de prise en charge thérapeutique en ambulatoire ou en hospitalisation.

Rechercher des comorbidités

Les comorbidités, si elles ne sont pas diagnostiquées et prises en charge, peuvent être responsables d'une réponse thérapeutique partielle. Les comorbidités addictives sont très fréquentes et accentuées lors des épisodes de décompensation délirante aiguë. Il faut rechercher une consommation d'alcool, une prise de substances psycho-actives illicites telles que le cannabis, des stimulants, des opiacés et une surconsommation de benzodiazépines ou d'hypnotiques. Des comorbidités psychiatriques peuvent également être présentes, comme un trouble anxieux, un épisode dépressif majeur comorbide d'une décompensation de schizophrénie. Enfin, les comorbidités somatiques sont également importantes à rechercher car elles vont guider le choix thérapeutique ; obésité, diabète, hypercholestérolémie, dysfonction thyroïdienne, troubles du rythme cardiaque, troubles neurologiques (rigidité extrapyramidale, tremblement, akathisie**) sont les plus fréquentes.[6, 7]
La recherche de ces comorbidités se fait par un entretien psychiatrique, un examen clinique somatique, un électrocardiogramme et un bilan biologique. Une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) n'est indiquée, dans le cadre d'une décompensation délirante aiguë d'une pathologie psychiatrique connue, qu'en cas de modification de la symptomatologie psychiatrique, d'atypicité ou de signes neurologiques associés (en dehors des signes évoquant un syndrome parkinsonien).

* Akathisie : sensation gênante ressentie par le patient comme l'impossibilité de rester assis ou de rester en place.

Traiter

Une décompensation délirante aiguë est une urgence thérapeutique. L'indication d'hospitalisation est fondée sur l'intensité du syndrome délirant et des éléments thymiques dans le cadre du trouble bipolaire, sur la capacité du patient à critiquer son délire, sur l'adhésion du patient aux soins et sur l'évaluation du risque suicidaire. Si le patient refuse les soins alors qu'il y a une indication d'hospitalisation, on doit avoir recours à une hospitalisation sous contrainte. L'objectif thérapeutique principal est de réinstaurer un traitement de fond, c'est-à-dire un antipsychotique pour un patient atteint de schizophrénie[8] et un thymorégulateur pour un patient ayant un trouble bipolaire[9] (tableau 2). Il est impératif devant tout épisode maniaque ou mixte d'arrêter un traitement antidépresseur en cours (fig. 2). Le traitement instauré doit être maintenu 6 à 8 semaines aux posologies maximales tolérées afin de pouvoir juger de son efficacité. Si plusieurs lignes de traitement s'avèrent inefficaces, un traitement par électroconvulsivothérapie est proposé en complément du traitement médicamenteux de fond. Un traitement efficace est maintenu au long cours pour prévenir une nouvelle décompensation délirante aiguë.

Évolution et prévention

L'évolution est en général favorable après plusieurs semaines de traitement de fond bien conduit avec un amendement, voire une disparition complète des éléments délirants. Cependant, entre 10 et 20 % des patients gardent des symptômes résiduels qui étaient absents auparavant. De plus, faire une décompensation délirante aiguë augmente le risque d'apparition de symptômes résistants et le risque de récidive. C'est pourquoi la prévention de la décompensation délirante aiguë est un objectif majeur de la prise en charge à long terme des pathologies psychiatriques.[10] Elle passe par le maintien d'un traitement de fond aux posologies maximales efficaces. Il est impératif d'associer ce traitement à des traitements non pharmacologiques pour favoriser l'acceptation de la maladie et l'observance thérapeutique, et pour améliorer la qualité de vie des patients.

Conclusion

La décompensation délirante aiguë est la réapparition ou la majoration d'éléments délirants chez un patient déjà suivi pour un trouble bipolaire ou une schizophrénie. Elle est souvent le résultat d'une mauvaise ou non-observance médicamenteuse. C'est pourquoi il faut de manière préventive veiller à la prise du traitement prescrit. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Décompensation délirante aiguë des pathologies psychiatriques**

Les décompensations délirantes aiguës sont très fréquentes dans la schizophrénie (plus de 50 % des cas à 2 ans) et dans le trouble bipolaire (90 % des patients). Le diagnostic précoce repose sur la reconnaissance des signes prodromiques qui sont présents dans plus de 50 % des cas dans les 6 mois qui précèdent la décompensation. Ces signes, non spécifiques, sont une modification de l'humeur, une recrudescence anxieuse, des troubles du sommeil et de l'alimentation et l'apparition d'idées suicidaires. À une phase plus avancée, apparaissent les éléments délirants aigus qui sont très souvent des idées délirantes de persécution et des hallucinations dans la schizophrénie, et un syndrome délirant congruent à l'humeur dans le cadre du trouble bipolaire. La prise en charge thérapeutique doit être la plus précoce possible et consiste à majorer ou à réinstaurer le traitement de fond antipsychotique ou thymorégulateur. La prévention est capitale et consiste au maintien du traitement de fond au long cours et à une prise en charge psychosociale.

SUMMARY **Acute delirium in decompensated schizophrenia and bipolar disorder**

Acute delirium is common in decompensated schizophrenia and bipolar disorder: more 50% in two years after the first episode of schizophrenia and 90% of patients with a diagnosis of bipolar disorder. Early signs precede in more 50% of cases the delirious exacerbation of 6 months. These non-specific signs are a change in the mood, an increase of anxiety, sleep and food disorders and suicidal ideation. After this prodromal phase, a persecutory delusion and hallucinations are often present in decompensated schizophrenia. In decompensated bipolar disorder, the delusional syndrome is congruent with the mood. The care should be the earliest possible. The treatment by antipsychotic or mood stabilizer must be increased or re-introduced and maintained during a long time in order to prevent a relapse. In parallel, a psychosocial care must be instituted.

RÉFÉRENCES

1. **Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H.** A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 1993;50:457-65.
2. **Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al.** Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.
3. **Bechdolf A, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J.** Self-experienced vulnerability, prodromal symptoms and coping strategies preceding schizophrenic and depressive r elapses. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr 2002;17:384-93.
4. **Bouhlel S, Jones Y, Khelifa E, Msolly M, Melki W, El-Hechmi Z.** Les prodromes des rechutes schizophréniques : étude descriptive et comparative. Encéphale 2012;38:397-403.
5. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). APA, 2013.
6. **Haute Autorité de santé.** Troubles bipolaires ALD 23. Guide médecin, 2009. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200909/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf
7. **Haute Autorité de santé.** Schizophrénies ALD 23. Guide médecin, 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
8. **Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012;13:318-78.
9. **Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al.;** Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologique (AFPBN). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : résultats. Encéphale 2010;36:S86-102.
10. **Passerieux C, Caroli F, Giraud-Baro E.** Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. Encéphale 2009;35:586-94.

États délirants organiques

Guillaume Airagnes, Silla M. Consoli
UF de psychologie et psychiatrie de liaison et d'urgences, service universitaire de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé,hôpitaux universitaires Paris-Ouest, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France.
guillaume.airagnes@egp.aphp.fr
silla.consoli@egp.aphp.fr

On définit par un état délirant organique tout épisode délirant ayant pour cause une affection médicale. Cette situation concerne environ 6 % des états délirants.[1]
Il serait préférable de parler de psychose organique, car les symptômes ne sont pas uniquement de nature délirante, mais peuvent aussi consister en une désorganisation psychique ou une symptomatologie déficitaire.
Certaines caractéristiques cliniques doivent alerter et orientent vers une cause organique en raison de leur atypicité, tels que l'absence d'antécédents psychiatriques personnels et familiaux, un retard mental associé, un début brutal, des hallucinations visuelles, un caractère onirique du délire, une fluctuation importante des symptômes, une altération cognitive sévère et un effet paradoxal ou une absence d'efficacité du traitement.[2]
Un syndrome confusionnel, une crise convulsive ou un syndrome méningé permettent de réfuter une étiologie exclusivement psychiatrique.
Une critique du délire est également très peu en faveur d'un trouble psychiatrique.

Particularités selon les différentes causes organiques

Causes toxiques et iatrogènes

Intoxications
V. tableau 1.[1, 3]
Pharmacopsychoses
V. p. 228.[3]

Causes endocriniennes et métaboliques

Une symptomatologie psychotique, associée ou non à un état dépressif, doit faire rechercher une hypothyroïdie, particulièrement chez le sujet âgé.
Les tableaux psychotiques sont très rares dans l'hyperthyroïdie, dans la maladie de Cushing et la maladie d'Addison.[1]
Dans la maladie de Niemann Pick de type C, les troubles psychotiques font partie intégrante du tableau clinique habituel. Une paralysie supranucléaire verticale du regard est presque toujours présente.
Les troubles du cycle de l'urée peuvent se révéler par un trouble schizophréniforme, de même que les maladies de surcharge lysosomiale, la xanthomatose cérébro-tendineuse et la maladie de Wilson, qui se présente sous cette forme dans 10 % des cas, les neuroleptiques aggravant la symptomatologie.[2]
Les carences vitaminiques (vitamine PP, folates et vitamine B_{12}) sont fréquentes chez le sujet âgé et peuvent se manifester par un épisode schizophréniforme ou de mélancolie délirante. Elles peuvent également aggraver la sévérité des symptômes chez un patient schizophrène.[1, 3, 4]

Causes infectieuses

À la phase aiguë de la méningo-encéphalite herpétique, on peut observer des hallucinations gustatives ou olfactives associées à des crises convulsives partielles à type d'absences.
La maladie de Lyme associe parfois des éléments délirants à des troubles neurologiques sensitifs et/ou moteurs.
La neurocysticercose, le neuropaludisme et la tuberculose cérébrale incluent rarement des éléments psychotiques dans leur tableau clinique.
La neurosyphilis se présente dans environ 20 % des cas sous la forme d'un trouble psychotique.[1] Des symptômes psychotiques peuvent s'observer au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les mécanismes délirants sont plutôt intuitifs et interprétatifs.

Maladies inflammatoires et auto-immunes

Dans la sclérose en plaques, la prévalence de symptômes psychotiques est d'environ 3 %.[5]
Les symptômes psychotiques, exceptionnellement isolés, peuvent s'observer au cours du lupus et de la sarcoïdose.

Autres causes d'atteinte du système nerveux central

Au cours d'une crise d'épilepsie, 10 % des patients ont des hallucinations, principalement dans l'épilepsie temporale partielle.[1, 4] Un processus expansif intracrânien (méningiome, gliome) peut aussi se manifester par un trouble psychotique isolé.

Causes spécifiques du sujet âgé

Dans la maladie d'Alzheimer, les idées délirantes concernent un tiers des patients et se greffent sur les troubles mnésiques (thèmes de vol, de jalousie). Les mécanismes sont interprétatifs et hallucinatoires. Parfois les idées délirantes prennent la forme d'un syndrome de Capgras (illusion des

TABLEAU 1 États délirants organiques causés par des substances toxiques

Substance	Intoxication aiguë	Intoxication chronique
Alcool	Ivresse pathologique sous la forme d'une bouffée délirante aiguë et/ou de désorganisation aiguë Syndrome confuso-onirique, fréquemment à type de zoopsies dans le syndrome de sevrage compliqué d'un *delirum tremens*	États psychotiques organiques secondaires à la démence d'origine alcoolique
Amphétamines	*En phase de descente :* état délirant aigu, mécanisme hallucinatoire, thèmes de persécution	
Cannabis	*En cas de surdosage :* phénomènes délirants, hallucinatoires ou non	Facteur de risque d'une schizophrénie et d'aggravation de la sévérité des symptômes schizophréniques
Champignons hallucinogènes (psilocybine) et **LSD**	Euphorie dose-dépendante Hyperesthésie et synesthésies Mécanismes hallucinatoires visuels et auditifs Thèmes mystiques et mégalomaniaques	
Cocaïne	État délirant non systématisé Mécanisme essentiellement interprétatif Thèmes de persécution et de mégalomanie Irritabilité, voire agressivité	État délirant chronique chez 50 % des consommateurs Plus fréquent chez les hommes et chez les consommateurs de crack ou en intraveineux Phénomènes hallucinatoires cénesthésiques fréquents
Ecstasy	État délirant aigu chez 30 % des sujets Mécanisme hallucinatoire ou interprétatif d'allure paranoïaque	
Métaux lourds (thallium, plomb)	Épisode délirant aspécifique	
Opiacés (opium, héroïne)	Hallucinations visuelles à type de zoopsies Note confusionnelle	
Plantes (belladone, jusquiame, datura)	Épisode délirant aspécifique	

sosies), de Fregoli (persécution par une personne déguisée) ou d'un délire d'identification de soi.[1, 4, 6.]
Un état délirant organique est présent chez 60 % des patients souffrant de démence à corps de Lewy. Il est souvent précoce, à recrudescence vespérale avec des hallucinations visuelles aux couleurs très vives.[4]
Dans la démence parkinsonienne, les hallucinations sont tardives et concernent 70 % des patients. Des hallucinations peuvent être également secondaires au traitement par la dopamine.[7]
Certaines altérations neurosensorielles peuvent faire le lit d'un état délirant comme le syndrome de Charles Bonnet en cas de déficit visuel, la paranoïa des sourds ou certains syndromes d'Ekbom en cas d'altération de la sensibilité cutanée.[1]

Conduite à tenir

La diversité des causes impose un bilan clinique et paraclinique exhaustif, y compris en cas d'antécédents de trouble psychotique. L'interrogatoire recherche les antécédents personnels et familiaux, une prise de toxique, l'historique des traitements. La caractérisation des symptômes psychotiques, leur modalité d'apparition et d'évolution, et l'examen somatique, en particulier neurologique, sont déterminants.
L'examen clinique est complété chez le sujet âgé par une évaluation neurosensorielle et des fonctions cognitives. Le bilan biologique comprend hémogramme, vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, thyréostimuline, bilan hépatique, sérologies pour la syphilis et le VIH ; il recherche également des carences vitaminiques et des toxiques urinaires et sanguins. Il est complété par

un électroencéphalogramme, une tomodensitométrie cérébrale avec et sans injection, voire une imagerie cérébrale par résonance magnétique et d'autres examens suivant le tableau clinique.
Le traitement symptomatique impose en premier lieu d'apaiser l'angoisse et l'agitation associées à l'état délirant aigu, ainsi que de prévenir un éventuel passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif. On traite à posologie minimale efficace et sur la durée la plus courte possible. Dans la pharmacopsychose, l'arrêt des traitements inducteurs n'est pas systématique et doit tenir compte de la balance bénéfice/risque.[8]
Les neuroleptiques classiques, aux propriétés sédatives et anti-impulsives, tels que les phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine), sont le plus souvent employés en première intention ; à noter qu'ils abaissent le seuil épileptogène. Lorsqu'une note confusionnelle est présente, on privilégie l'halopéridol, qui est peu anticholinergique. Dans le cadre d'un état délirant évoluant dans un contexte neurodégénératif, les neuroleptiques de deuxième génération, également appelés antipsychotiques atypiques, sont mieux tolérés, comme l'ajout de la rispéridone au donépézil dans les symptômes délirants de la maladie d'Alzheimer ou la clozapine dans la maladie de Parkinson.[5, 6] Dans les états psychotiques induits par la démence à corps de Lewy, même l'utilisation des neuroleptiques de deuxième génération doit être très prudente, risquant d'induire des effets indésirables graves à type de somnolence, de confusion et d'hypertonie sévère dès les premiers jours de traitement.
À noter que les benzamides (amisulpride, tiapride) sont contre-indiqués dans le phéochromocytome. La sécurisation de l'environnement, la réassurance et la psychothérapie de soutien, de même que la correction des handicaps sensoriels et la surveillance clinique et biologique de la prescription de neuroleptiques doivent être analogues à celles du traitement des états délirants d'origine psychiatrique.

TABLEAU 2 — Causes des états délirants organiques à rechercher systématiquement
Toxiques (ivresse pathologique, *delirium tremens*, autres causes)
Pharmacopsychoses (morphiniques, corticoïdes, autres causes)
Infectieuses (méningo-encéphalite, autres causes)
Épilepsie
Neurodégénératives
Processus expansifs intracrâniens

Pour conclure, la recherche d'une étiologie organique à un état délirant est un enjeu crucial pour le clinicien, tant le risque de perte de chance est élevé en cas d'erreur diagnostique.
La collaboration étroite et la confiance mutuelle entre somaticiens et psychiatres sont particulièrement importantes pour proposer à ces patients une prise en charge optimale. •

S. M. Consoli déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, BMS, MSD, Astra Zeneca, Sanofi, Janssen et Bouchara-Recordati.
G. Airagnes déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Danion C, Domenech P, Demily C, Franck N. Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte. Encyclopédie médico-chirugicale 2007 [37-297-A-10].
2. Bonnot O, Cohen D. Troubles psychiatriques et cognitifs associés aux maladies neurométaboliques. Rev Neurol 2011;167:881-5.
3. Llorca PM, Chereau I, Brousse G, Schawn R. Troubles psychiatriques d'origine toxique ou alimentaire. Encyclopédie médico-chirugicale 2004 [37-360-H-10].
4. Pancrazi MP, Metais P. Délires non schizophréniques du sujet âgé. Neurol Psychiatr Geriatr 2004;4:13-9.
5. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:174-81.
6. Fischer C, Bozanovic R, Atkins JH, Rourke SB. Treatment of delusions in Alzheimer's disease--response to pharmacotherapy. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;22:260-6.
7. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's Disease. Mov Disord 2011;26: S42-S80.
8. Airagnes G, Rouge-Maillart C, Garré JB, Gohier B. Homicide et épisode psychotique aigu cortico-induit : à propos d'un cas. Encéphale 2012;38:440-4.

UN ÂGE TARDIF, UNE ÉVOLUTION CHRONIQUE NON DÉFICITAIRE ET UNE ABSENCE DE DISSOCIATION QUI FAVORISENT UN MAINTIEN SOCIAL PROLONGÉ

Troubles délirants persistants

Marion Garnier, Pierre-Michel Llorca
Service de psychiatrie B, CHU de Clermont-Ferrand ; EA 7280, faculté de médecine, université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France.
m_garnier@chu-clermontferrand.fr

La schizophrénie est le trouble psychotique le plus fréquent. Cependant, il existe d'autres psychoses chroniques dites non dissociatives ou troubles délirants persistants, plus rares et d'apparition plus tardive. La nosographie française distingue au sein de ces états délirants trois entités pathologiques principales : les délires paranoïaques, les psychoses hallucinatoires chroniques et les paraphrénies, dont nous présentons ici les principaux signes cliniques et les modalités de prise en charge.

Caractéristiques communes des troubles délirants persistants

Ces états délirants ont plusieurs caractéristiques communes dont un âge de survenue tardif par rapport à la schizophrénie (début en général après 40 ans), une évolution chronique non déficitaire et une absence de dissociation mentale. Ces deux derniers aspects permettent parfois un maintien prolongé de l'intégration sociale. Le syndrome délirant est souvent au premier plan, avec un mécanisme délirant prépondérant caractérisant chacune des entités :
– interprétation délirante pour les délires paranoïaques ;
– hallucination pour la psychose hallucinatoire chronique ;
– imagination délirante pour la paraphrénie.
Le délire est souvent construit ou « systématisé » et on en précise l'extension, « en secteur » si les idées délirantes restent centrées sur un objet ou une thématique quasi unique, ou « en réseau » si elles s'enrichissent progressivement et s'étendent à l'ensemble de la vie professionnelle, affective ou relationnelle du sujet. Les principales caractéristiques de chaque trouble sont décrites dans le tableau 1.

Délires paranoïaques

Les délires paranoïaques sont des états délirants chroniques très construits ou « systématisés », de mécanisme interprétatif. La systématisation du délire lui confère un caractère extrêmement cohérent qui, associé à la conviction absolue et inébranlable du patient, peut entraîner l'adhésion de tiers. Ils se développent plus volontiers chez des patients ayant un trouble de personnalité prémorbide paranoïaque ou sensitive (tableau 2). Il est habituel d'identifier trois grands types de délires paranoïaques : les délires passionnels, les délires d'interprétation, les délires de relation des sensitifs de Kretschmer.

Délires passionnels

Ils regroupent les délires érotomaniaques, les délires de jalousie et les délires de revendication. Ils débutent généralement brusquement par une interprétation ou par une intuition délirante et peuvent s'enrichir secondairement d'interprétations délirantes. Ils ont une construction « en secteur » car les idées délirantes restent centrées sur un seul domaine. Il existe une forte participation affective pouvant être à l'origine de passages à l'acte hétéro-agressifs. L'érotomanie, qui touche plus fréquemment des femmes, correspond à l'illusion délirante d'être aimé par une personne qui tient souvent une position sociale élevée et enviée (prêtres, médecins). Elle évolue généralement en trois stades successifs : l'espoir, le dépit, la rancune.
Le délire de jalousie touche essentiellement des hommes et consiste à transformer la situation amoureuse du couple en relation triangulaire, avec la conviction délirante d'être trompé. Ce délire s'installe de manière insidieuse à partir d'une intuition initiale, puis s'enrichit aux dépens d'événements anodins qui font l'objet d'interprétations délirantes. Ce type de délire est régulièrement associé à un alcoolisme chronique qui peut favoriser la survenue d'un passage à l'acte.
Les délires de revendication se développent parfois à l'occasion d'un échec ou d'un conflit, avec la conviction délirante d'être victime d'un préjudice. La revendication tourne autour de différents thèmes et est associée à une tendance procédurière : sentiment d'être dépossédé de son invention (les « inventeurs méconnus »), sentiment d'être lésé sur le plan légal (les « quérulents processifs »), sentiment d'être le défenseur d'une idéologie (les « idéalistes passionnés »), sentiment d'être victime d'un préjudice corporel ou matériel (« sinistrose »)…

Délires d'interprétation (de P. Sérieux et J. Capgras)

Ces délires peuvent survenir brutalement après un facteur déclenchant, ou s'installer de façon insidieuse. Les interprétations délirantes sont nombreuses, et tous les événements, même anodins, rencontrés par le sujet dans son quotidien sont interprétés de manière déli-

TABLEAU 1

Principales caractéristiques des troubles délirants

	Terrain	Systématisation	Mécanismes	Thèmes
Délires paranoïaques	Homme > 40 ans Personnalité paranoïaque ou sensitive	Construit, systématisé En « secteur » (délire passionnel) En « réseau » (délire d'interprétation)	Interprétatif	Délire passionnel : jalousie, érotomanie, persécution Délire d'interprétation : persécution, mégalomanie Délire sensitif : persécution, préjudice
PHC	Femme > 40 ans	Construit, systématisé En secteur	Hallucinatoire Automatisme mental	Sexuels Persécution Influence
Paraphrénies	Homme ou femme > 40 ans	Moins systématisé En secteur	Imaginatif	Filiation Corporelle Mégalomaniaque Persécution

PHC : psychose hallucinatoire chronique.

rante : il n'y a plus de hasard dans la vie du sujet… Ce type de délire est structuré « en réseau », avec un enrichissement progressif jusqu'à atteindre tous les domaines (affectif, relationnel et professionnel) de la vie du sujet. Les thématiques de persécution et de préjudice sont les plus fréquentes.

Délires de relation des sensitifs de E. Kretschmer (1919)

Ces délires se développent chez des sujets ayant une personnalité prémorbide de type sensitif (tableau 2). Le délire émerge progressivement, souvent à la suite d'une déception amoureuse, professionnelle ou d'un conflit et se construit sur des interprétations délirantes. Les thématiques les plus fréquemment rencontrées sont celles de persécution, de préjudice, de mépris ou d'atteinte des valeurs morales. Ce délire est souvent limité au cercle relationnel proche du sujet (collègues, famille, voisins) et est vécu sur un mode passif avec un risque de complication dépressive.

Psychose hallucinatoire chronique

La psychose hallucinatoire chronique a été individualisée par G. Ballet en 1911.[1] Il s'agit d'un délire chronique survenant le plus souvent chez une femme (7 femmes pour 1 homme) âgée et vivant seule, de mécanisme principal hallucinatoire. Dans les classifications internationales, une partie de ces pathologies est regroupée sous le terme de schizophrénie d'apparition tardive et ainsi comparée à une forme moins sévère, à début tardif et à manifestations productives de schizophrénie.[2] Même si le début peut être brutal ou progressif, on trouve souvent un facteur déclenchant dans les semaines précédant l'éclosion du délire ainsi que des prodromes à type de troubles de l'humeur ou de modifications comportementales et caractérielles. Dans sa phase d'état, le mécanisme du délire est principalement hallucinatoire. Les hallucinations cénesthésiques (telles que des sensations d'ondes, de courant électrique, ou d'attouchements sexuels) et olfactives sont les plus fréquemment rencontrées. Les thématiques sexuelles, de persécution, mystiques ou d'influence sont souvent caractéristiques. Le tableau clinique comporte également un triple automatisme mental, idéo-verbal, idéo-moteur et idéo-sensitif. L'automatisme mental idéo-verbal correspond cliniquement à l'apparition d'hallucinations psycho-sensorielles (« voix extérieures » au sujet) ou d'hallucinations psychiques (« voix intérieures » ou transmission de pensée) avec des phénomènes d'énonciation, de commentaire, d'écho de la pensée, de vol et devinement de la pensée (intrusion de la pensée d'autrui dans l'intimité de la pensée du sujet), ou encore un « petit automatisme mental » (phénomènes et illusions d'étrangeté de la pensée, d'idéations imposées, de télépathie). L'automatisme mental sensoriel et sensitif est constitué par des hallucinations visuelles, gustatives, olfactives, cénesthésiques (visions, images colorées, odeurs, goûts bizarres, sensations tactiles d'irritation, de grouillement, algies, paresthésies, spasmes, impressions voluptueuses

TABLEAU 2

Caractéristiques cliniques des troubles de personnalité paranoïaque et sensitive

Trouble de personnalité paranoïaque	Trouble de personnalité sensitive
Hypertrophie du moi Fausseté du jugement Méfiance Psychorigidité Orgueil	Sens élevé des valeurs morales Orgueil Hyperesthésie relationnelle Tendance à l'autocritique Susceptibilité Pas d'hypertrophie du moi

ou désagréables dans la sphère anogénitale). L'automatisme mental psychomoteur s'exprime par des impressions kinesthésiques dans les articulations ou la musculature (sensations de mouvement, mouvements imposés).

Paraphrénies

La notion de paraphrénie apparaît dans le vocabulaire médical en 1863 sous la plume de K. L. Kahlbaum avant d'être, en 1912, explicitée et décrite par E. Kraepelin, qui en fait une forme intermédiaire des délires chroniques.[3] Il s'agit d'un délire chronique survenant le plus souvent chez l'homme âgé (après 40 ans), de mécanisme imaginatif prépondérant. Le système délirant coexiste le plus souvent avec une pensée normale, et les fonctions intellectuelles et sociales du patient sont préservées. Le début est le plus souvent progressif et marqué par l'apparition de troubles du comportement, de bizarreries ou de troubles affectifs. Le mécanisme du délire est essentiellement imaginatif, faisant intervenir un mode de pensée paralogique ou de pensée magique. Le patient emprunte à la fantaisie sans souci d'un lien logique, de la vraisemblance ou de la démonstration, les personnes sont mélangées, multipliées, se transforment, l'espace et le temps sont dépendants de la fantasmagorie du sujet, et il existe souvent une confusion et un amalgame des événements. Les thèmes sont polymorphes : fantastiques (maternités fabuleuses, filiation, création, métamorphoses corporelles ou cosmiques), mégalomaniaques et de grandeur (participation aux événements historiques, interplanétaires, identification aux grands monarques, à Dieu...), de persécution (empoisonnement, complots, harcèlement par d'innombrables persécuteurs comme le démon, le diable, le Malin...), d'influence (emprise, procédés magico-scientifiques d'action à distance)…

Classifications internationales

Les trois entités pathologiques ci-dessus n'existent que dans la nosographie française et sont regroupées en troubles délirants dans les classifications internationales. Selon les critères diagnostiques de la version IV du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV),[4] le diagnostic de trouble délirant repose sur la présence d'une ou plusieurs idées délirantes non bizarres pendant une durée de 1 mois ou plus (critère A), qui ne répond pas au critère A de la schizophrénie et sur l'absence d'altération marquée du fonctionnement ou de bizarreries manifestes du comportement en dehors de l'impact des idées délirantes ou de leurs ramifications. Le type de trouble est spécifié, en fonction du thème délirant : érotomaniaque, mégalomaniaque, de jalousie, de persécution, somatique, mixte ou non spécifié. Deux modifications sont notables dans le

TABLEAU 3

Critères diagnostiques des troubles délirants selon le DSM-5
A. Présence d'une ou plusieurs idées délirantes pendant une durée de 1 mois ou plus
B. N'a jamais répondu au critère A de la schizophrénie
C. En dehors de l'impact de l'idée (des idées) délirante(s) ou de ses (leurs) ramifications, il n'y a pas d'altération marquée du fonctionnement ni de singularités ou de bizarreries manifestes du comportement
D. En cas de survenue simultanée d'épisodes thymiques et d'idées délirantes, la durée totale de tous les épisodes de perturbations de l'humeur a été brève par rapport à la durée des périodes de délire
E. La perturbation n'est pas due aux effets psychologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale
Spécifier le type : – type érotomaniaque – type mégalomaniaque – type de jalousie – type de persécution – type somatique – type mixte – type non spécifié
Spécifier le type de contenu : Avec contenu bizarre : les idées délirantes sont jugées bizarres si elles sont clairement invraisemblables, non compréhensibles et qu'elles ne dérivent pas d'expérience de la vie ordinaire
Spécifier l'évolution (uniquement si au moins une année s'est écoulée depuis la survenue initiale du trouble) : Premier épisode, actuellement en épisode aigu Premier épisode, actuellement en rémission partielle Premier épisode, actuellement en rémission complète Multiples épisodes, actuellement en épisode aigu Multiples épisodes, actuellement en rémission partielle Multiples épisodes, actuellement en rémission complète Continu Non spécifié
Spécifier la sévérité actuelle : La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être coté pour la sévérité actuelle sur une échelle allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

D'après la réf. 5

DSM-5 :[5] le critère A ne comprend plus la nécessité que les idées délirantes ne soient pas bizarres (le type bizarre des idées délirantes peut être maintenant spécifié, afin de maintenir la continuité avec le DSM-IV) et une approche dimensionnelle permettant, à l'aide d'outils spécifiques (décrits dans la section III), d'évaluer la sévérité de la maladie et de spécifier son évolution.

Évolution et prise en charge des troubles délirants persistants

Ces troubles ont une évolution chronique et cyclique, marquée par des périodes de rémission partielle ou totale du délire alternant avec des périodes de recrudescence délirante. Le plus souvent, le délire a tendance à s'enkyster avec la persistance d'une activité délirante à « bas bruit ». L'évolution est moins déficitaire que dans la schizophrénie, permettant souvent un fonctionnement et une intégration sociale corrects.

La prise en charge de ces troubles comprend un volet pharmacologique et un volet psychothérapeutique. Les objectifs du traitement sont l'atténuation de l'intensité du délire, la diminution de l'adhésion du patient à ces idées, l'amélioration du fonctionnement global, la prévention du risque de passages à l'acte auto- ou hétéro-agressifs (risque particulièrement élevé dans les délires paranoïaques).

Le traitement médicamenteux de ces troubles repose sur les antipsychotiques. On propose en première intention un antipsychotique de seconde génération par voie orale, en monothérapie, à posologie minimale efficace (rispéridone, olanzapine, ou aripiprazole par exemple). L'introduction d'un traitement antipsychotique nécessite un bilan préthérapeutique (examen clinique avec mesure de la pression artérielle, du périmètre abdominal ; bilan biologique avec glycémie et bilan lipidique, hormone chorionique gonadotrope chez les femmes ; électrocardiogramme à la recherche d'un allongement du QT) et surveillance au long cours de l'efficacité et de la tolérance neurologique (syndrome extrapyramidal) et métabolique. On peut éventuellement proposer une formulation à action prolongée pour améliorer l'observance. L'association à un traitement antidépresseur est parfois nécessaire en cas d'épisode dépressif caractérisé associé.

L'essentiel du travail psychothérapeutique vise à établir une relation de confiance entre le thérapeute et le patient, afin de l'accompagner au mieux pour vivre avec son délire. L'enjeu est donc d'évaluer l'intensité des idées délirantes, leur retentissement, le risque de complications dépressives, d'éventuelles velléités hétéro-agressives. D'autres thérapies plus structurées telles que les thérapies comportementales ou cognitives peuvent être proposées. Leur objectif est de permettre au patient d'acquérir des compétences psychologiques afin de mettre à distance les idées délirantes et de diminuer son adhésion à celles-ci.

L'hospitalisation n'est pas toujours indiquée car elle peut renforcer le sentiment de persécution du patient et entraver l'alliance thérapeutique. Néanmoins, elle est parfois nécessaire, notamment lors du premier accès pour faire un bilan et initier le traitement ou en cas d'exacerbation du délire entraînant des troubles du comportement ou une altération importante du fonctionnement. Dans ce cas-là, le recours à un mode d'hospitalisation en soins sans consentement est fréquent. •

M. Garnier déclare avoir fait des interventions ponctuelles pour le laboratoire Pierre Fabre.
P.-M. LLorca déclare avoir des liens durables ou permanents avec le laboratoire Euthérapie ; avoir fait des interventions ponctuelles pour Janssen, Lundbeck et Lilly ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Takeda.

RÉSUMÉ Troubles délirants persistants

Les troubles délirants sont divisés dans la nosographie française en trois entités pathologiques : les délires paranoïaques, les psychoses hallucinatoires chroniques et les paraphrénies. Ils ont pour caractéristiques communes un âge de début tardif, une évolution chronique non déficitaire, une absence de dissociation. Le syndrome délirant est souvent au premier plan, avec pour chaque trouble un mécanisme délirant le caractérisant (interprétatif délirant pour les délires paranoïaques, hallucinatoire pour la psychose hallucinatoire chronique, imaginatif pour la paraphrénie). Même si ces troubles sont moins pharmaco-sensibles que la schizophrénie, le traitement repose sur les antipsychotiques de seconde génération, associés à une psychothérapie de soutien et une prise en charge sociale. L'objectif de la prise en charge est d'atténuer l'intensité du délire afin d'améliorer le fonctionnement global et de limiter les complications, notamment le risque de passage à l'acte auto- et hétéro-agressif.

SUMMARY Delusional disorders

Delusional disorders are divided in French nosography into three clinical disease entities: paranoid delusions, psychose hallucinatoire chronique, and paraphrenia. Their common characteristics are a late start, a chronic evolution, no cognitive impairment and no dissociation. Delusional syndrome is often at the forefront with a predominant mechanism characterizing each disorder (interpretation for paranoid delusions, hallucination for psychose hallucinatoire chronique and imagination for paraphrenia). Although these disorders are less sensitive to the medication than schizophrenia, care is based on second generation antipsychotic treatment, in association with psychotherapy and social care. The aim of treatment is to alleviate delusion intensity to improve global functioning and to prevent violent incidents or suicide attempt.

RÉFÉRENCES

1. **Le Maléfan P.** Gilbert Ballet et la médiumnité. Contribution à l'histoire de la psychose hallucinatoire chronique et à celle des divisions subjectives. Evolution Psychiatr 2003;68:63-72.
2. **Dubertret C, Adès J, Gorwood P.** Clinical and etiopathogenic specificities of the French concept of psychose hallucinatoire chronique compared to schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30:173-84.
3. **Hulak F.** Les paraphrénies: nosographie. EMC - Psychiatr 2008;5:1-15.
4. **American Psychiatric Association, American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000.
5. **American Psychiatric Association, American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.

Données actuelles sur les antipsychotiques

Pierre Thomas
Pôle de psychiatrie, CHRU de Lille-université Droit et Santé Lille-2, 59037 Lille Cedex, France.
pierre.thomas@chru-lille.fr



Les antipsychotiques actuellement disponibles ont de nombreuses propriétés pharmacologiques, dont au moins une en commun, celle de bloquer l'action de la dopamine sur le récepteur dopaminergique D2. C'est cet effet qui expliquerait leur action sur les symptômes psychotiques[1] tels que le délire, les hallucinations et la désorganisation. Cependant, les antipsychotiques constituent une classe thérapeutique hétérogène car leurs actions pharmacologiques impliquant d'autres neuromédiateurs sont distincts pour chaque molécule. Les profils thérapeutiques différents résultent de cette variété pharmacologique, comme en témoignent leurs indications actuelles, schizophrénies, troubles bipolaires, psychoses chroniques. Cette diversité pharmacologique est aussi responsable d'effets indésirables variables selon les antipsychotiques (*v.* figure).
La distinction antipsychotique de première génération (typique)/ deuxième génération (atypique) repose sur la moindre incidence des symptômes extrapyramidaux aux doses thérapeutiques avec les antipsychotiques atypiques, ce qui ne s'applique réellement que pour la clozapine.[2]

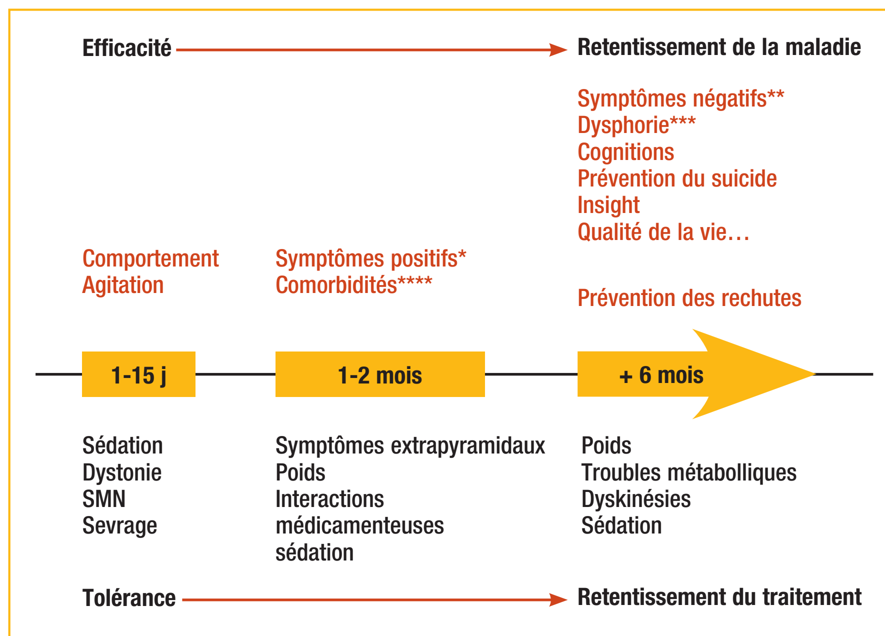


FIGURE Continuité des soins : de l'efficacité à la tolérance des antipsychotiques.
En rouge les objectifs, en noir les effets indésirables.
* Symptômes positifs : hallucination, délire. ** Symptômes négatifs : émoussement émotionnel, anergie, avolition et retrait social. Dysphorie*** : symptômes thymiques ou affectifs (altération de l'humeur).
**** Les comorbidités sont les affections comorbides à la psychose, il peut s'agir d'addiction (alcool, opiacés, cannabis) mais aussi de pathologies générales : diabète type 2, épilepsie, etc.
SMN : syndrome malin des neuroleptiques.

Conduite du traitement antipsychotique

La prise en charge pharmacologique des patients souffrant d'un état délirant s'organise en plusieurs phases successives qui se distinguent par des problématiques et des objectifs thérapeutiques spécifiques (tableau 1).

Dans de nombreux pays, des recommandations pour le traitement des psychoses sont disponibles dans le but d'optimiser la réponse à court et à long terme. Ces recommandations tentent de tenir compte des caractéristiques du patient, de ses troubles et des dispositifs de soins existants.

– La première phase du traitement d'un épisode délirant aigu impose de prendre des décisions thérapeutiques rapides pour traiter un patient souvent peu coopératif et parfois agité. Si cela est le cas, le traitement consiste à contrôler l'agitation, l'anxiété et l'insomnie, à prévenir les complications immédiates, à identifier les comorbidités et à tenter d'établir une alliance thérapeutique. L'administration d'antipsychotiques n'est pas systématique.

– La deuxième phase, en revanche, est centrée sur des symptômes clés de la psychose. Le choix du traitement antipsychotique doit prendre en compte son profil d'efficacité et de tolérance à long terme car le patient devra souvent le poursuivre pendant de nombreuses années. Le suivi doit être attentif de façon à ajuster la posologie ou parfois à changer de traitement.

TABLEAU 1

Caractéristiques des antipsychotiques

Médicament	Posologie	Titration*	Impact métabolique	Sédation	Interactions médicamen-teuses****	Tolérance	Forme action prolongée
Clozapine **	25-900 mg	Oui	+++	+++	++	Agranulocytose Myocardite Prise de poids	Non
Olanzapine	5-20 mg	Non	++	++	+	Prise de poids	Oui
Rispéridone	1-10 mg	Oui	+	+/_	+	Hyperprolactinémie Prise de poids	Oui
Quétiapine	150-700 mg	Oui	+	++	+	Prise de poids	Non
Aripiprazole	5-30 mg	Non	+/_	+/_	Faibles	Agitation	Oui
Amisulpride	200-1 200 mg	Non	+	+/_	Faibles	Hyperprolactinémie Prise de poids	Non
Halopéridol***	1- 20 mg	Non	+	+/-	Faibles	Syndrome extrapyramidal	Oui
Amisulpride	200-1 200 mg	Non	+	+/_	Faibles	Hyperprolactinémie Prise de poids	Non

* Titration : nécessité d'une augmentation progressive de la posologie pour atteindre la posologie thérapeutique.
** La clozapine est indiquée chez les patients souffrant de psychose qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas un traitement avec d'autres antipsychotiques, ou en cas de maladie de Parkinson lorsque d'autres stratégies thérapeutiques ont échoué.
*** Tous sauf l'halopéridol sont des antipsychotiques de seconde génération ou atypiques.
**** Il s'agit surtout d'interactions avec les médicaments partageant les mêmes métabolismes hépatiques au niveau des cytochromes.

– La troisième phase répond aux objectifs du traitement à long terme qui sont, en particulier, de minimiser le risque de rechute psychotique. L'importance des interventions psychosociales dans le maintien de l'intégration sociale et dans le renforcement de l'observance du traitement ne doit pas être négligée. Les formes injectables à action prolongée d'antipsychotiques de seconde génération ont un intérêt supplémentaire ; leurs caractéristiques pharmacologiques sont identiques à celles des formes orales, mais leur pharmacocinétique permet une meilleure stabilité des taux plasmatiques, ce qui leur confère un avantage démontré sur l'efficacité et la prévention des rechutes et des hospitalisations.

Les recommandations internationales s'accordent pour proposer en première intention lors d'un premier épisode délirant un antipsychotique de seconde génération (ou atypique) pour une durée minimale de traitement d'au moins 1 an.

Tolérance des antipsychotiques

L'incidence des effets extrapyramidaux a considérablement diminué depuis que les recommandations préconisent l'utilisation des antipsychotiques atypiques en première intention.

Les antipsychotiques ne semblent pas altérer de façon marquée les performances cognitives des patients, sauf aux doses très élevées et dans des populations particulièrement fragiles, par exemple du fait de leur âge.

Les troubles métaboliques et le risque cardiovasculaire sont désormais au premier plan des préoccupations sur la tolérance des antipsychotiques.[3] En effet, les troubles métaboliques induits par les antipsychotiques (hypertension artérielle, hyperglycémie, dyslipidémies) viennent se rajouter à d'autres facteurs de risque liés aux troubles psychiatriques et à leurs complications (addictions, sédentarité, et mauvaise alimentation).

La prise en compte de la prise de poids et des effets métaboliques secondaires à l'utilisation des antipsychotiques a donné lieu à plusieurs recommandations internationales visant à rendre systématique et régulier le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire (tableau 2). Le profil de tolérance métabolique doit impérativement être considéré lors de la prescription d'un antipsychotique et le rapport bénéfices/risques régulièrement

TABLEAU 2 Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques (Afssaps, 2010)

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Anamnèse familiale et personnelle	X				X	
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre abdominal	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

IMC : indice de masse corporelle.

réévalué. L'hyperprolactinémie est un effet secondaire souvent méconnu. Il est important d'en rechercher les manifestations rarement évoquées spontanément par le patient : gynécomastie, dysplasie mammaire, troubles sexuels, signes d'hypogonadisme chronique (déminéralisation osseuse, ostéoporose, augmentation du risque cardiovasculaire).

Les antipsychotiques ne sont pas dépourvus de risque chez les personnes âgées. Le risque de troubles métaboliques et cérébrovasculaires est une limite importante à leur utilisation. L'application des recommandations nécessite une plus forte implication dans la prise en charge somatique des patients, ainsi qu'une meilleure organisation des filières de soins afin de mieux articuler les prises en charge psychiatrique et somatique.

Vers une personnalisation du traitement antipsychotique : la piste pharmacogénétique

Actuellement, nous ne disposons pas d'indicateur *a priori* de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le choix de l'antipsychotique est fondé sur des données statistiques. L'objectif de la pharmacogénétique est de proposer un traitement individualisé, permettant une efficacité et/ou une tolérance optimales en fonction du profil génétique de chaque individu. À ce jour, il apparaît que des polymorphismes génétiques influencent la réponse ou la tolérance des antipsychotiques.[4] Les données les plus robustes concernent la tolérance, notamment les dyskinésies tardives et les syndromes métaboliques.

Conclusion

Les traitements antipsychotiques n'ont plus à faire la preuve de leur intérêt dans la résolution des symptômes psychotiques ou la prévention des rechutes[5]. Le récent développement des préconisations en éducation thérapeutique dans les maladies chroniques, au rang desquels on trouve les pathologies psychiatriques sévères, contribue à aider les patients à accéder à leur droit et à développer leur capacité à participer à la prise des décisions concernant leur pathologie. •

P. Thomas déclare avoir fait des conférences, des colloques et des actions de formation pour les entreprises Lundbeck, Obuka, Janssen, AstraZeneca et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par Lundbeck et Takeda.

RÉFÉRENCES

1. **Seeman P.** Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses 2010;4:56-73.
2. **Gründer G, Hippius H, Carlsson A.** The 'atypicality' of antipsychotics : a concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 2009;8:197-202.
3. **Scheen AJ, Gillain B, De Hert M.** Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère (1re partie. Épidémiologie et influence des médicaments psychotropes). Med Mal Metab 2010;4:93-102.
4. **Schürhoff F, Méary A.** Pharmacogénétique des antipsychotiques. In Thomas P ed. Les Antipsychotiques. Cachan : Lavoisier, coll. Psychiatrie, 2013.
5. **Naber D, Lambert M.** The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs 2009;23:649-59.

Et aussi **sur le Web**

- **Tous les items** en version PDF
- **Tests** de lecture
- Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? **Les réponses**
- **Des photothèques**
- **Des quiz**
- **Des vidéos**
- **Des interviews**

Les indicateurs : oui … mais

Jean-Michel Chabot
Faculté de médecine, Marseille

Voilà guère plus d'une quinzaine d'années que les indicateurs ont gagné le monde de la santé et des soins. On peut rappeler qu'on appelle « indicateur » une donnée quantifiée afin (de mieux) apprécier, caractériser – c'est-à-dire avec un bon degré de précision, d'objectivité et de fiabilité – l'état d'une organisation ou d'un processus, ou, d'un point de vue davantage clinique, l'état où se trouve un patient et la maladie qui l'affecte.

S'agissant – au-delà du cas particulier que représente chaque malade – du système de soins et de son fonctionnement, on peut comprendre que les indicateurs se nourrissent de grands nombres. Ainsi, par exemple, on a pu se réjouir de constater que dans l'ensemble des pays développés la quasi-totalité (plus de 90 %) des sujets en post-infarctus bénéficiaient d'une prescription de bêta-bloquant. Au point même qu'il a pu être recommandé par les experts américains[1] d'interrompre le suivi de cet indicateur, tant les résultats apparaissaient à la fois optimaux et stabilisés.

Déterminer des indicateurs et suivre leur évolution est donc devenu, depuis les années 1990, une priorité des organismes qui administrent et gèrent la santé ; une priorité aussi, mais dans une moindre mesure, des équipes médicales et soignantes.

Cette priorité correspond à des rationnels puissants qui ne se démentent pas. D'abord, les financeurs des systèmes de soins ont besoin d'indicateurs pour mieux suivre, tenter de comprendre et le cas échéant maîtriser les flux de dépenses. De leur côté, les patients, la population générale et les médias en sont le plus souvent friands (chacun sait que les « palmarès » des hôpitaux et cliniques, nourris par ces indicateurs et régulièrement publiés par la presse, constituent les plus forts tirages…). Et au-delà de cet appétit d'information, d'autres patients ou les associations qui les représentent s'intéressent aux résultats des indicateurs, en particulier du point de vue de la sécurité des soins ; ainsi, les indicateurs sur les infections nosocomiales ou ceux sur l'iatrogénie hospitalière. Enfin, les professionnels eux-mêmes qui, de plus en plus, entreprennent la constitution de registres, souvent à des fins de recherche clinique et d'où peuvent être extraits des indicateurs cliniques. Tout cela étant favorisé par une informatique davantage fonctionnelle et enfin intégrée à l'exercice quotidien. De plus, les jeunes promotions sont maintenant attentives à ces indicateurs qui apparaissent depuis 2013 à l'item 15 du nouveau programme des Épreuves classantes nationales dans les termes suivants : « *Préciser les qualités d'un indicateur utilisé dans l'organisation ou la régulation des activités cliniques et professionnelles (selon ses finalités : informative ou support de décision)*. »

Pourtant, des réserves sont formulées. Très précocement, dès 1999 dans le *New England Journal of Medicine*, le Californien L. Casalino[2] avait anticipé ce qu'on appelle maintenant « l'effet lampadaire »

et qui traduit que seules les activités qui font l'objet d'un indicateur mobilisent l'attention et que tout le reste peut être laissé en jachère. Et en 2010, plus anecdotique, mais toujours dans le *NEJM*,[3] la New-Yorkaise Danielle Ofri, médecin interniste et chroniqueuse régulière au *New York Times* (http://well.blogs.nytimes.com/author/danielle-ofri-md/?_r=0) s'était étonnée que sa « *quaterly report card* » (son tableau de bord trimestriel) fournisse des résultats aussi médiocres et discordants sur l'état de ses malades.

Et tout récemment ce sont des leaders professionnels à l'échelon fédéral qui, dans la livraison du 4 décembre dernier du *NEJM* et pour les États-Unis, alertent leurs collègues professionnels et en appellent aux autorités.

D'abord, par l'article de Christine Cassel – longtemps dans l'équipe dirigeante du très puissant *American Board of Internal Medicine*.[4] Certes le principe générique selon lequel « *la mesure et son appréciation conduisent à l'amélioration* » est réaffirmé. Mais (presque) tout le reste de ce qui a été entrepris au cours des deux dernières décennies est contesté. Et principalement – après que l'énormité des investissements financiers dans cette « politique d'indicateurs » a été rappelée – la prolifération des indicateurs eux-mêmes, induisant plus de 500 mesures distinctes les unes des autres mises en routine, ce qui a provoqué à la fois l'épuisement des opérateurs et un déficit de visibilité des résultats. Suivent l'évocation de plusieurs exemples du suivi et de l'utilisation d'indicateurs cliniques qui ont donné des résultats contrastés ou inattendus comme l'administration précoce d'antibiotiques en cas de suspicion de pneumopathie communautaire. L'ensemble de ces constats amène les auteurs à plaider pour qu'à l'avenir le plus grand soin soit apporté au choix d'un nombre limité d'indicateurs pour lesquels les données sont à la fois aisées à collecter et, le cas échéant, significatives d'une amélioration sensible de l'état des malades.

Ensuite, toujours dans le numéro du 4 décembre, c'est Elisabeth McGlynn, désormais *director of Kaiser Permanente Center for Effectiveness and Safety Research* (le *Kaiser Permanente*, avec ses 20 millions d'affiliés, étant l'une des organisations de type *managed care* les plus renommées aux États-Unis) qui liste les principales propositions pour une réorganisation de la politique d'indicateurs[5] (non sans avoir commencé par caractériser la situation actuelle d'« *épuisante, dispendieuse, inadaptée et surtout incapable d'appréhender la démarche de soins dans sa complexité* »).

Dans une bonne mesure, ces propositions peuvent paraître utopiques, mais les auteurs eux-mêmes s'interrogent sur cette utopie, en appelant l'attention du lecteur sur les évolutions qui se sont imposées au cours des vingt dernières années.

Pour l'essentiel E. McGlynn et ses collaborateurs réclament une informatique professionnelle qui effectuerait sans aucun effort supplémentaire du praticien les traitements de données nécessaires à la production d'indicateurs cliniques significatifs. De plus, les données devraient être produites sous forme de graphiques aisément lisibles, interprétables et adaptés aux usages respectifs qu'en font les professionnels ou les patients. Enfin, ces indicateurs de nouvelle génération – en nombre limité – devraient à la fois permettre de prendre en compte les préférences des patients et, surtout, être capables d'assimiler les différentes recommandations (propres à chaque maladie) pour intégrer au mieux les comorbidités variables qui caractérisent chaque malade.

Au vu du bilan qui est dressé à la fin de l'année 2014, on comprend que de telles propositions puissent paraître hors d'atteinte.

Une considération plus pratique pour finir. Elle concerne le « paiement à la performance » (*payment for performance* ou P4P) ; également fondé sur l'exploitation d'indicateurs cliniques. Il s'agit d'une modalité de rémunération des établissements de soins ou des professionnels eux-mêmes, dont on voit bien les risques qu'elle comporte, mais qui s'est sensiblement imposée au cours des dix dernières années dans l'ensemble des pays développés. En France et pour les médecins libéraux, ce sont les ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique).

Dans le dernier numéro du *JAMA*[6] de l'année 2014, deux spécialistes de la question constatent les résultats médiocres obtenus en termes d'amélioration pour les malades, avec ce nouveau mode de rémunération. Et, là aussi, ils plaident pour une « concentration » des actions à entreprendre : en pratique, un tout petit nombre d'indicateurs pour suivre prioritairement les malades les plus complexes et les plus fragiles, en majorant sensiblement les bonus financiers qui peuvent en résulter pour les professionnels impliqués. Voilà sûrement de quoi susciter des débats.•

RÉFÉRENCES

1. **Lee TH.** Eulogy for a Quality Measure. N Engl J Med 2007;357;1175-7.
2. **Ofri D.** Quality measures and the individual physician. N Engl J Med 2010:363;606-8.
3. **Casalino LP.** The unintended consequences of measuring quality on the quality of medical care. N Engl J Med 1999;341:1147-50.
4. **Cassel CK, Conway PH, Delbanco SF et al.** Getting more performance from performance measurement. N Engl J Med 2014;371:2145-7.
5. **McGlynn EA, Schneider EC, Kerr EA.** Reimagining quality measurement. N Engl J Med 2014;371:2150-3.
6. **McKethan A, Jha AK.** Designing smarter pay-for-performance programs. JAMA 2014;312:2617-8.

Voir l'item complet page 255
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants.

Traitement de l'hépatite C : des progrès thérapeutiques décisifs

Dr François Bailly, Dr Kerstin Hartig-Lavie, Dr Fanny Lebossé, Dr Marie Pagès-Ecochard, Pr Fabien Zoulim
Service d'hépatologie, hôpital de La Croix-Rousse, 69004 Lyon, France
fabien.zoulim@chu-lyon.fr

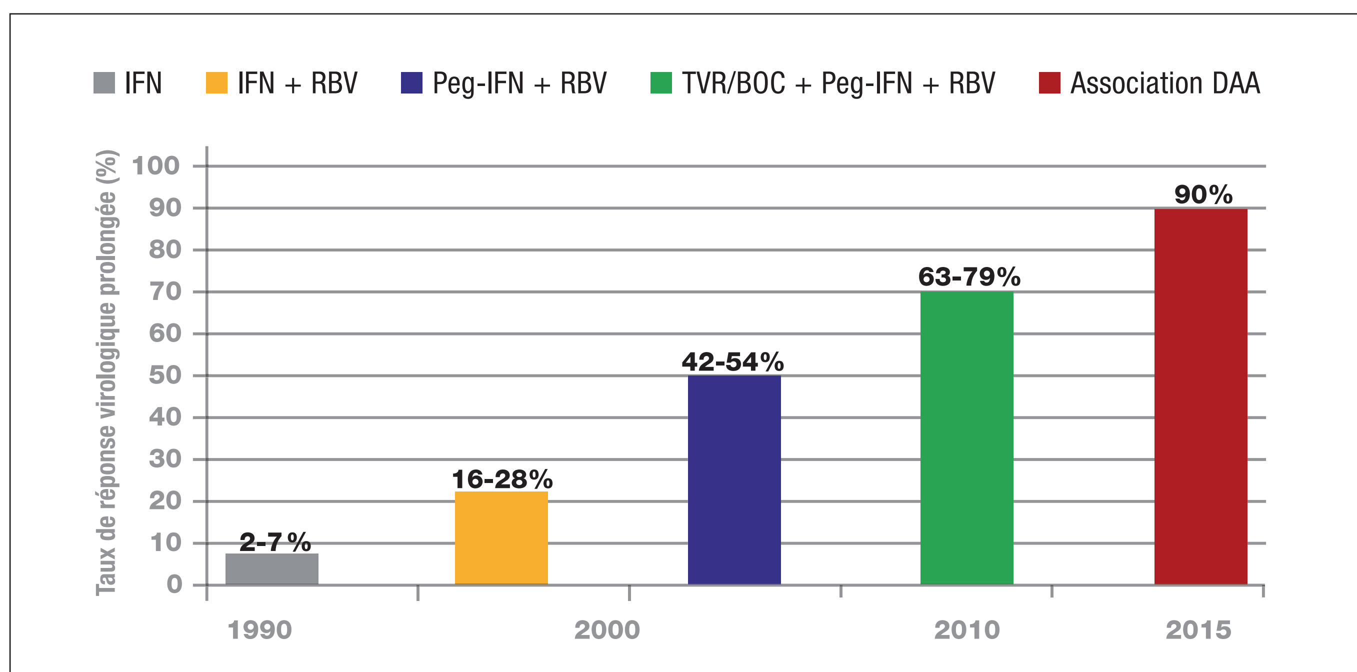


FIGURE **Probabilité de guérison des hépatites chroniques C en fonction des traitements antiviraux disponibles.**
BOC : bocéprévir ; DAA : antiviraux d'action directe ; IFN : interféron ; Peg : pégylé ; RBV : ribavirine ; TVR : télaprévir.

Depuis le début des années 2000, le traitement des hépatites chroniques C reposait sur l'association de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Ce traitement, d'une durée de 6 à 12 mois, permettait de d'obtenir une réponse virologique prolongée, synonyme d'éradication virale, dans 30 à 80 % des cas en fonction du génotype et de la charge virale ou de facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, sévérité de l'atteinte hépatique, syndrome métabolique, polymorphisme génétique…). Ses effets secondaires fréquents et parfois sévères et le retentissement psychosocial du traitement étaient des facteurs limitants et une cause d'échec fréquente. En 2011, les deux premiers antiviraux directs, inhibant la protéase du VHC ont été mis sur le marché. Ces deux médicaments (bocéprévir et télaprévir) sont uniquement actifs sur les virus de génotype 1, les plus fréquents et les plus difficiles à traiter par interféron et ribavirine. Dans ce groupe de patients, ils font passer la réponse virologique de 40 % à près de 80 % et permettent dans certains cas de réduire la durée du traitement. Ils sont utilisés en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 à 48 semaines. Leur tolérance est médiocre, et aux effets secondaires habituellement observés sous bithérapie peuvent s'associer un syndrome anémique parfois sévère et répondant mal à l'EPO, des troubles digestifs et des rashs cutanés. Ces deux médicaments ont permis de traiter et de guérir un certain nombre de malades de génotype 1, y compris des patients n'ayant pas répondu à la bithérapie. Cependant, leur mauvaise tolérance, en particulier chez les malades cirrhotiques, et le fait qu'ils ne soient actifs que dans un sous-groupe de malades (génotype 1) limitent leur intérêt chez un grand nombre de patients. Par ailleurs, les échecs à ces schémas thérapeutiques sont fréquemment associés à la présence ou à l'émergence de mutations virales conférant une résistance aux inhibiteurs de protéase.

À partir de la fin de l'année 2013, plusieurs nouveaux antiviraux directs de classes différentes sont arrivés au terme de leur développement et ont progressivement été mis à disposition des patients les plus graves. Ces molécules inhibent des sites enzymatiques variables du génome du VHC. À côté d'inhibiteurs de protéase de seconde génération, on retrouve des inhibiteurs de polymérase et des inhibiteurs de NS5A. Ces mécanismes d'action différents permettent de faire face au risque d'échappement virologique en lien avec l'émergence de mutants résistants en associant des molécules sans résistance croisée. Ces associations permettent ainsi d'envisager sans risque virologique des schémas thérapeutiques ne comportant plus d'interféron.

Ces nouvelles molécules qui seront progressivement disponibles pour un nombre croissant de malades en 2014 et 2015 représentent une véritable révolution dans le traitement des hépatites chroniques C. Pour la première fois, il est possible d'obtenir des taux d'éradication virale dans plus de 90 % des cas grâce à des associations thérapeutiques sans interféron avec une très bonne tolérance et des durées de traitement n'excédant pas 12 à 24 semaines. Ces traitements semblent aussi efficaces chez les malades les plus graves porteurs de cirrhose, et leur bonne tolérance rend leur utilisation possible chez la majorité des patients, y compris chez les transplantés de foie ou de rein. Actuellement, deux molécules ont obtenu une AMM en France : un inhibiteur de polymérase, le sofosbuvir, et un inhibiteur de protéase, le siméprévir. Une troisième molécule, le daclatasvir, un anti-NS5A, est disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. Ces trois molécules sont actuellement réservées aux patients porteurs d'une atteinte hépatique évoluée et ont déjà permis d'obtenir des résultats spectaculaires, en particulier chez des malades présentant une réinfection virale C après transplantation hépatique. Elles devraient progressivement pouvoir permettre le traitement d'un plus grand nombre de patients dans les mois à venir. Parallèlement, plusieurs autres molécules antivirales vont prochainement terminer leur développement et seront progressivement disponibles en 2015 et 2016. Il est donc tout à fait réaliste de penser qu'au cours des deux prochaines années il sera possible de proposer un traitement antiviral très efficace et bien toléré à la majorité des malades atteints d'hépatite chronique C.•

F. Bailly déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Gilead, BMS, Jansen, Abbvie, Roche et MSD ; et avoir été pris en charge l'occasion de déplacement pour congrès par Gilead, BMS, Jansen, Roche. F. Lebossé déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Gilead et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacement pour congrès, par Gilead, Jansen, Roche. F. Zoulim déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises BMS, Gilead Sciences, Janssen, Roche, Novira, Med Immune, Tekmira, Scynexis, Transgène, Abbvie, Merck. K. Hartig-Lavie et M. Pagès-Ecochard n'ont pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? Item 186, page 269

La démarche initiale devant une fièvre prolongée peut faire l'objet des premières questions d'un dossier qui pourrait ensuite se terminer sur la prise en charge, les complications et le suivi d'une des maladies au programme de l'ECN et citée dans ce chapitre.

CAS CLINIQUE

Monsieur X., 83 ans, consulte pour de la fièvre persistante depuis un mois. Il a pour antécédents une primo-infection tuberculeuse dans l'enfance, un prolapsus valvulaire mitral, une fibrillation atriale, une hypertension artérielle, un antécédent de thrombose veineuse il y a 3 mois, une arthrose et une épilepsie séquellaire d'un accident vasculaire cérébral. Son traitement associe amlodipine, hydrochlorothiazide, coumadine, carbamazapine, amiodarone.
La fièvre est quotidienne et ne s'associe à aucun autre symptôme qu'une baisse de l'état général associée à une perte de 5 kg.
L'examen clinique révèle un état général altéré, un souffle systolique mitral à l'auscultation, et une douleur des épaules.

QUESTION N° 1

Quelle cause de fièvre suspectez-vous en priorité ? Pourquoi ?

QUESTION N° 2

Quels sont les deux examens à faire pour étayer ce diagnostic ?

QUESTION N° 3

Ces examens sont négatifs ou similaires aux antériorités. Quels autres diagnostics évoquez-vous ? Justifiez.

QUESTION N° 4

Quels examens prescrivez-vous en première intention ?

Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur **www.etudiants.larevuedupraticien.fr**

Voir l'item complet page 269
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Fièvre prolongée : les situations particulières qui modifient la démarche diagnostique

Dr Adrien Michon, Dr Jean-Benoît Arlet
Département de médecine interne, faculté de médecine Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité et Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP), 75015 Paris, France
adrien.michon@egp.aphp.fr ; jean-benoit.arlet@egp.aphp.fr

La définition d'une fièvre prolongée inexpliquée exclut trois situations particulières qui modifient tellement la fréquence relative des causes retrouvées que la démarche diagnostique s'en trouve modifiée : la fièvre prolongée nosocomiale, chez le neutropénique, et chez le patient infecté par le VIH.

Une autre situation mérite d'être citée, car elle modifie aussi l'ordre de priorité des diagnostics suspectés : la fièvre récurrente.

Fièvre prolongée nosocomiale

Définition :
- patient hospitalisé ;
- fièvre ⩾ 38,3 °C à plusieurs reprises pendant 3 semaines ;
- fièvre absente à l'admission ;
- de diagnostic incertain malgré 3 jours d'investigations appropriées à l'hôpital.

Les diagnostics suivants doivent être évoqués :
- infections nosocomiales, en particulier :
  * infection de cathéters périphériques ou centraux ;
  * pneumopathie ;
  * infection urinaire sur sonde ;
  * colite à *Clostridium difficile* ;
  * escarre ;
  * abcès profond ;
- thromboses et hématomes ;
- médicaments : tous peuvent être suspectés. Les plus fréquemment rapportés sont les antibiotiques (bêtalactamines surtout), les immunosuppresseurs, les antiépileptiques et psychotropes, mais aussi les anticoagulants, anti-inflammatoires, bisphophonates, etc.

Fièvre prolongée chez le patient neutropénique

Définition :
- polynucléaires neutrophiles < 1 500/mm^3 (urgence si > 500 /mm^3 = aplasie fébrile) ;
- température ⩾ 38,3 °C à plusieurs reprises pendant 3 semaines ;
- de diagnostic incertain malgré 3 jours d'investigations appropriées à l'hôpital.

Ces patients nécessitent le plus souvent une hospitalisation.

Dans ce contexte, attendre un délai de 3 semaines pour envisager des explorations et traitements n'est pas possible. L'antibiothérapie large, probabiliste et urgente est la pierre angulaire de la prise en charge de ces malades.

Si la fièvre persiste malgré l'antibiothérapie, il faut évoquer avant tout :
- une infection fungique (candidose, aspergillose…), surtout si la neutropénie existait plusieurs semaines avant l'hospitalisation ;
- des réactivations virales (CMV…) ;
- une mycobactérie ;
- une fièvre iatrogène (notamment aux antibiotiques).

L'examen physique complet ne doit pas omettre l'examen du périnée. Les explorations comprennent au minimum des hémocultures, l'antigénémie aspergillaire, PCR, CMV, EBV, un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Fièvre prolongée associée au VIH

Définition :
- infection par le VIH ;
- température ⩾ 38,3 °C à plusieurs reprises pendant 3 semaines ;
- de diagnostic incertain malgré 3 jours d'investigations appropriées à l'hôpital.

Les infections sont à évoquer en premier :
- les infections opportunistes ne s'observant que chez l'immunodéprimé (cryptococcose, pneumocystose, infections à mycobactéries atypiques, infection à CMV, toxoplasmose…) ;
- mais aussi les infections bactériennes « habituelles » (pneumopathies, abcès, salmonellose, tuberculose, etc.).

Les fièvres tumorales (lymphomes, maladie de Castelman, cancers solides…), les maladies inflammatoires non infectieuses (vascularites) et médicamenteuses (antibiotiques) ne doivent pas être négligées, car ces pathologies sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH.

La démarche diagnostique est alors guidée par la profondeur de l'immunodépression, certaines infections opportunistes ne s'observant qu'en dessous d'un certain seuil de lymphocytes CD4.

Le raisonnement uniciste qui guide habituellement les cliniciens n'a plus lieu d'être chez ces patients dont l'immunodépression peut être à l'origine de plusieurs infections opportunistes simultanément ou successivement responsables de fièvre.

Fièvre récurrente

Lorsque l'évolution de la fièvre ne se fait pas d'un seul tenant mais avec des périodes d'apyrexie (éventuellement associée à une disparition du syndrome inflammatoire biologique) et des périodes de récidive de fièvre, on parle de fièvre récurrente. Cela restreint le nombre de diagnostics envisageables, mais l'enquête est plus souvent négative que lors des fièvres prolongées classiques.

Dans cette situation, une attention particulière doit être portée à l'influence des traitements reçus sur l'évolution de la fièvre. Les infections bactériennes insuffisamment traitées et la fièvre d'origine médicamenteuse sont en effet des diagnostics à écarter rapidement. Les infections et les cancers sont moins fréquemment retrouvés.

Les maladies auto-inflammatoires s'accompagnent de fièvre récurrente plus que de fièvre prolongée : épisodes fébriles de quelques jours, séparés par des intervalles libres parfois très longs, depuis plusieurs années. Il peut s'agir de formes héréditaires : fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), syndrome de Muckle-Wells, syndrome d'hyperimmunoglobuline D ; ou non-héréditaires : maladie de Still de l'adulte, arthrites juvéniles idiopathiques. Des signes associés peuvent être présents (arthralgies, éruptions cutanées, douleurs abdominales notamment) et doivent donc être recherchés. Ces maladies héréditaires se déclarent le plus souvent chez l'enfant de moins de 10 ans, mais le diagnostic est parfois fait à l'âge adulte. Enfin, la maladie de Horton ou autres vascularites peuvent parfois se présenter sous la forme de fièvre ou syndrome inflammatoire récurrent.•

A. Michon et J.-B. Arlet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

FOCUS | Item 110

Voir l'item complet page 275 et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Mécanisme de formation des bulles

Dr Catherine Droitcourt[1,2], Dr François Le Gall[3], Pr Alain Dupuy[1,2]
1. Service de dermatologie, CHU Rennes, Rennes, France
2. Inserm CIC 1414, unité de pharmaco-épidémiologie, université de Rennes 1, Rennes, France
3. Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Rennes, Rennes, France
catherine.droitcourt@chu-rennes.fr ; françois.legall@chu-rennes.fr ; alain.dupuy@chu-rennes.fr

Le mécanisme de formation des bulles est dû, soit à un défaut primaire du système d'ancrage de la peau (d'origine génétique, épidermolyse bulleuse héréditaire notamment), soit à un défaut secondaire : anomalie acquise d'un constituant du système d'ancrage (d'origine immunologique ou toxique) ou souffrance cellulaire (d'origine toxique, métabolique, ou immunologique) altérant les systèmes de cohésion.

La cohésion de la peau est assurée par les systèmes d'ancrage suivants :

– la cohésion interkératinocytaire ou cohésion de l'épiderme : elle est assurée par les jonctions d'adhérence faisant le lien entre la surface des kératinocytes et le cytosquelette. Les principales molécules de ce complexe d'adhésion sont les desmosomes ;
– l'adhérence dermo-épidermique : elle est assurée par la zone de la membrane basale ou la jonction dermo-épidermique. La jonction dermo-épidermique est un complexe macromoléculaire constitué par les hémidesmosomes (complexes multiprotéiques incluant notamment les protéines BP230 et BP180), les filaments d'ancrage, la *lamina lucida*, la *lamina densa* et les filets d'ancrage.

On sépare alors les bulles selon le niveau de clivage : les bulles intra-épidermiques et les bulles sous-épidermiques.

Si on se concentre uniquement sur les dermatoses bulleuses auto-immunes, celles-ci sont définies par leur niveau de clivage (intra- ou sous-épidermique), suggéré cliniquement et confirmé par l'examen en histologie standard d'une biopsie cutanée d'une bulle ; et par leur type de dépôt (IgA, IgG, C3, etc.) et le lieu du dépôt (le long de la membrane basale, à la surface des kératinocytes) définis à l'examen en immunofluorescence directe sur biopsie cutanée en peau péribulleuse.

C. Droitcourt déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Pfizer, Abbvie et Actelion.
F. Le Gall, A. Dupuy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Le raisonnement uniciste qui guide habituellement les cliniciens n'a plus lieu d'être chez ces patients dont l'immunodépression peut être à l'origine de plusieurs infections opportunistes simultanément ou successivement responsables de fièvre.

Fièvre récurrente

Lorsque l'évolution de la fièvre ne se fait pas d'un seul tenant mais avec des périodes d'apyrexie (éventuellement associée à une disparition du syndrome inflammatoire biologique) et des périodes de récidive de fièvre, on parle de fièvre récurrente. Cela restreint le nombre de diagnostics envisageables, mais l'enquête est plus souvent négative que lors des fièvres prolongées classiques.

Dans cette situation, une attention particulière doit être portée à l'influence des traitements reçus sur l'évolution de la fièvre. Les infections bactériennes insuffisamment traitées et la fièvre d'origine médicamenteuse sont en effet des diagnostics à écarter rapidement. Les infections et les cancers sont moins fréquemment retrouvés.

Les maladies auto-inflammatoires s'accompagnent de fièvre récurrente plus que de fièvre prolongée : épisodes fébriles de quelques jours, séparés par des intervalles libres parfois très longs, depuis plusieurs années. Il peut s'agir de formes héréditaires : fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), syndrome de Muckle-Wells, syndrome d'hyperimmunoglobuline D ; ou non-héréditaires : maladie de Still de l'adulte, arthrites juvéniles idiopathiques. Des signes associés peuvent être présents (arthralgies, éruptions cutanées, douleurs abdominales notamment) et doivent donc être recherchés. Ces maladies héréditaires se déclarent le plus souvent chez l'enfant de moins de 10 ans, mais le diagnostic est parfois fait à l'âge adulte. Enfin, la maladie de Horton ou autres vascularites peuvent parfois se présenter sous la forme de fièvre ou syndrome inflammatoire récurrent.•

A. Michon et J.-B. Arlet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

FOCUS

Item 110

Voir l'item complet page 275
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Mécanisme de formation des bulles

Dr Catherine Droitcourt[1, 2], Dr François Le Gall[3], Pr Alain Dupuy[1, 2]
1. Service de dermatologie, CHU Rennes, Rennes, France
2. Inserm CIC 1414, unité de pharmaco-épidémiologie, université de Rennes 1, Rennes, France
3. Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Rennes, Rennes, France
catherine.droitcourt@chu-rennes.fr ; françois.legall@chu-rennes.fr ; alain.dupuy@chu-rennes.fr

Le mécanisme de formation des bulles est dû, soit à un défaut primaire du système d'ancrage de la peau (d'origine génétique, épidermolyse bulleuse héréditaire notamment), soit à un défaut secondaire : anomalie acquise d'un constituant du système d'ancrage (d'origine immunologique ou toxique) ou souffrance cellulaire (d'origine toxique, métabolique, ou immunologique) altérant les systèmes de cohésion.

La cohésion de la peau est assurée par les systèmes d'ancrage suivants :

– la cohésion interkératinocytaire ou cohésion de l'épiderme : elle est assurée par les jonctions d'adhérence faisant le lien entre la surface des kératinocytes et le cytosquelette. Les principales molécules de ce complexe d'adhésion sont les desmosomes ;
– l'adhérence dermo-épidermique : elle est assurée par la zone de la membrane basale ou la jonction dermo-épidermique. La jonction dermo-épidermique est un complexe macromoléculaire constitué par les hémidesmosomes (complexes multiprotéiques incluant notamment les protéines BP230 et BP180), les filaments d'ancrage, la *lamina lucida*, la *lamina densa* et les filets d'ancrage.

On sépare alors les bulles selon le niveau de clivage : les bulles intra-épidermiques et les bulles sous-épidermiques.

Si on se concentre uniquement sur les dermatoses bulleuses auto-immunes, celles-ci sont définies par leur niveau de clivage (intra- ou sous-épidermique), suggéré cliniquement et confirmé par l'examen en histologie standard d'une biopsie cutanée d'une bulle ; et par leur type de dépôt (IgA, IgG, C3, etc.) et le lieu du dépôt (le long de la membrane basale, à la surface des kératinocytes) définis à l'examen en immunofluorescence directe sur biopsie cutanée en peau péribulleuse.

C. Droitcourt déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Pfizer, Abbvie et Actelion.
F. Le Gall, A. Dupuy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

HÉPATITES VIRALES

Dr François Bailly, Dr Kerstin Hartig-Lavie, Dr Fanny Lebossé, Dr Marie Pagès-Ecochard, Pr Fabien Zoulim
Service d'hépatologie, hôpital de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France
fabien.zoulim@chu-lyon.fr



CONNAÎTRE les modes de transmission des différentes hépatites virales et les modalités de leur prévention.
PRESCRIRE et **INTERPRÉTER** les examens sérologiques utiles au diagnostic.
CONNAÎTRE les grands principes du traitement et de la surveillance des hépatites chroniques B et C.
CONNAÎTRE les modalités de prévention.
IDENTIFIER les situations d'urgence et **PLANIFIER** leur prise en charge.

Une hépatite est une atteinte inflammatoire du foie dont les causes peuvent être multiples. Dans les pays occidentaux, les causes les plus fréquentes d'hépatites sont les infections virales et les causes toxiques, au premier rang desquels on retrouve les médicaments et l'alcool. À côté des virus hépatotropes A, B, C, D et E (**tableau 1**) qui seront traités plus spécifiquement dans cette revue, de nombreux virus peuvent être responsables d'hépatites (virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, l'ensemble des autres Herpèsvirus, les Adénovirus ou les virus Coxsackie).

Histoire naturelle des hépatites virales

Hépatites aiguës

Les hépatites aiguës, à la phase initiale de l'infection, sont souvent asymptomatiques et surviennent après une phase d'incubation variable selon les virus. Lorsqu'il existe des symptômes, le tableau clinique est aspécifique et peut associer : une asthénie, un syndrome grippal, des arthralgies, des nausées et plus rarement des lésions urticariennes. L'ictère est le seul symptôme qui oriente rapidement vers une atteinte hépatique, mais sa présence est très inconstante. Le diagnostic est évoqué par la biologie

TABLEAU 1 — Virus hépatotropes specifiques

Virus	VHA	VHE	VHC	VHB	VHD
Génome	ARN	ARN	ARN	ADN	ARN
Transmission	Oro-fécale	Oro-fécale	Parentérale	Sexuelle Parentérale Verticale	Sexuelle Parentérale
Incubation (jours)	20-35	10-50	30-90	30-180	60-100
Chronicité	Non	Immunodéprimé (rare)	80 %	Nouveau-né > 90 % Adulte < 5 %	Fréquente si surinfection sur VHB chronique
Diagnostic	IgM VHA	Ac anti-VHE (ARN VHE)	Ac anti-VHC (ARN VHC)	Ag HBs	Ac anti-VHD
Prévention	Vaccin	Mesures d'hygiène	↘ Prise de risque	Vaccin	Vaccin VHB

hépatique qui retrouve une élévation souvent importante (> 10 fois les valeurs normales) des transaminases ALAT, fréquemment associée à une hyperbilirubinémie mixte à prédominance conjuguée d'intensité variable, tandis que les phosphatases alcalines et la gamma-GT sont souvent peu perturbées. Il n'existe aucune caractéristique clinique ou biologique qui permette à ce stade d'orienter vers une étiologie et le diagnostic étiologique repose sur les tests sérologiques parfois orientés par le contexte épidémiologique.

Le bilan de première intention comporte : IgM anti-VHA et anti-VHE, Ag HBs et IgM anti-HBc, Ac anti-VHC. Lorsqu'il existe un contexte épidémiologique particulier (exposition sexuelle ou sanguine, usage de drogue ou exposition nosocomiale, voyage en pays de forte endémie, contexte épidémique), des tests de biologie moléculaire (recherche du génome viral par PCR) peuvent être réalisés rapidement si les sérologies sont négatives, en particulier pour le VHC et le VHE pour lesquels les anticorps peuvent n'apparaître qu'après les manifestations cliniques ou biologiques. Les hépatites virales aiguës peuvent évoluer vers une guérison spontanée sans traitement ou, pour les hépatites B et C, vers une hépatite chronique. Au stade aigu, il existe de très rares formes d'hépatites fulminantes qui entraînent une destruction hépatique massive et rapide et dont l'évolution est le plus souvent fatale en l'absence de transplantation hépatique.

Hépatites chroniques

L'hépatite chronique se définit par une atteinte hépatique qui évolue au-delà de 6 mois.

Elle se caractérise en général par une élévation chronique des transaminases qui peut cependant être minime et fluctuante. À ce stade, les symptômes sont le plus souvent absents ou sont aspécifiques, n'orientant pas spécifiquement vers une atteinte hépatique. Classiquement, seules les hépatites B, C et delta peuvent être à l'origine d'hépatites chroniques. Ces hépatites chroniques virales sont responsables de lésions hépatiques associant une nécrose hépatocytaire, une inflammation portale et une fibrose. Le développement de ces lésions au cours du temps peut aboutir à la constitution d'une cirrhose. Le délai de survenue de la cirrhose est très variable et dépend de l'activité de l'infection virale mais aussi de facteurs liés à l'hôte et de la présence ou non de comorbidités (alcool, syndrome métabolique). Toute cirrhose virale expose à un risque important de survenue d'un hépatocarcinome (3 à 5 % par an). Ce risque justifie la mise en place d'un dépistage semestriel systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie ou imagerie en coupe chez tout patient porteur d'une cirrhose.

Même si dans le cas de l'hépatite A des formes prolongées ou à rechute ont été décrites, il n'existe pas d'hépatite chronique liée au VHA. En revanche, il a été montré récemment que, dans certaines situations d'immunodépression, des infections chroniques par le VHE pouvaient être observées et être responsables d'hépatites chroniques.

Conduite à tenir face à une hépatite aiguë

Rechercher des signes de gravité et surveiller l'évolution

Lorsque le diagnostic d'hépatite virale aiguë est posé, il est essentiel d'évaluer rapidement le degré de sévérité de l'hépatite. Cette évaluation repose sur l'examen clinique et un suivi biologique régulier.

Le taux de prothrombine doit être réalisé de façon systématique dès le diagnostic posé et il doit être répété au moins deux fois par semaine tant que la cytolyse est importante. Chez les patients traités par antivitamine-K, il doit être remplacé par la mesure du facteur V. Une chute du taux de prothrombine en dessous de 50 % signe une hépatite sévère et justifie une hospitalisation rapide dans un service spécialisé.

La surveillance clinique doit rechercher l'apparition de signes d'encéphalopathie hépatique. L'apparition d'une somnolence, d'une inversion du rythme nycthéméral, d'un astérixis ou de troubles de conscience plus importants fait suspecter une hépatite fulminante qui nécessite une hospitalisation en urgence dans un service de réanimation à proximité d'un centre de transplantation hépatique.

Seules les hépatites C aiguës dont le risque de passage à la chronicité est élevé peuvent justifier un traitement antiviral à la phase aiguë. Ce traitement, qui repose actuellement sur l'utilisation de l'interféron pégylé, est envisagé lorsque l'ARN viral reste présent après 12 semaines d'évolution. Ce traitement est efficace dans plus de 70 % des cas et réduit de façon importante le risque de passage à la chronicité.

Mesures à prendre en cas d'hépatite virale aiguë

Il faut :
- éviter les prises médicamenteuses potentiellement hépatotoxiques ou pouvant s'accumuler en cas d'insuffisance hépatocellulaire, qui peuvent être proposées à visée symptomatique (paracétamol, anti-émétiques, benzodiazépines…) ;
- aucun régime alimentaire spécifique n'est nécessaire, mais la consommation d'alcool est contre-indiquée ;
- des mesures d'hygiène spécifiques ne sont nécessaires que pour les hépatites A et E, en particulier si les malades restent à domicile. Dans cette situation, une recherche de la source de contamination doit être réalisée ;
- une enquête familiale doit être systématiquement proposée, en particulier dans le cas des hépatites B afin de pouvoir proposer une prise en charge précoce ou une vaccination de l'entourage.

Hépatite B

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des *Hepadnaviridæ*. Il comprend une enveloppe (association de protéines de surface HBs et de lipides) entourant une



Hépatites virales

POINTS FORTS À RETENIR

Hépatites A

- Elles sont responsables d'hépatite aiguë à transmission oro-fécale.
- La prévention passe par la vaccination.

Hépatites B

- Leur transmission est verticale, sexuelle et parentérale.
- Elles sont responsables d'hépatites aiguës et d'infections chroniques.
- L'histoire naturelle des hépatites B chroniques est marquée par différentes phases, imposant une surveillance du patient au long cours.
- Le principal risque est le développement d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire.
- La surinfection par le virus de l'hépatite delta aggrave l'évolution de la maladie.
- Il n'y a pas d'élimination virale complète, expliquant les cas de réactivation virale en cas d'immunosuppression.
- Les traitements antiviraux permettent d'obtenir une virosuppression et une amélioration de l'histologie hépatique.
- La prévention passe par la vaccination.

Hépatites C

- Leur transmission est principalement parentérale.
- Elles sont responsables d'hépatites aiguës et d'infections chroniques.
- L'histoire naturelle des hépatites C chroniques est généralement progressive, avec un risque de développement d'une cirrhose 20-30 ans après la contamination, avec un risque ultérieur de carcinome hépatocellulaire.
- La maladie peut se manifester par des symptômes extra-hépatiques (cryoglobulinémie).
- Les traitements antiviraux permettent d'obtenir une élimination virale complète (guérison virologique) et une amélioration de l'histologie hépatique.
- Il n'y a pas de vaccin pour la prévention, qui passe donc par des mesures d'hygiène.

Hépatites E

- Elles sont responsables d'hépatite aiguë à transmission oro-fécale.
- Des formes chroniques sont connues chez les patients immunodéprimés.
- Il n'y a pas de vaccin disponible dans les pays occidentaux.

capside virale (formée par l'assemblage de protéines HBc aussi appelées protéines core). La capside virale contient un ADN viral de 3,2 kilobases, partiellement double brin, lié à la polymérase virale.

Épidémiologie

Dans le monde, 2 milliards de personnes auraient été en contact avec le VHB. Parmi elles, environ 250 millions présenteraient une infection chronique. La prévalence est la plus forte en Afrique subsaharienne et en Asie. En France, on estime que 3,1 millions de personnes ont été en contact avec le VHB et 280 000 présentent une infection chronique. Le VHB est le facteur de risque le plus important de carcinome hépatocellulaire dans le monde et peut être responsable de carcinome hépatocellulaire en l'absence de cirrhose.

Modes de transmission

Plusieurs modes de transmission du VHB sont possibles et diffèrent selon les zones géographiques.

La transmission verticale est la transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement ; le risque est d'autant plus important que la charge virale maternelle est élevée.

La transmission horizontale est la transmission au sein d'un même foyer par des contacts rapprochés, surtout pour les enfants non vaccinés nés de parents infectés par le VHB.

Les autres modes de contamination sont les rapports sexuels non protégés, l'utilisation de matériel infecté (usagers de drogues, tatouages, piercings…) ou le contact avec du sang ou des dérivés de sang infectés (transfusions sanguines avant les années 1990 en France, chirurgie, hémodialyse…).

Histoire naturelle de l'infection par le VHB (fig. 1)

1. Hépatite aiguë

Après une incubation de 1 à 4 mois, elle est souvent asymptomatique, surtout chez l'enfant. Les symptômes cliniques et biologiques sont non spécifiques. L'hépatite aiguë peut aboutir à la guérison (90-95 % des cas chez l'adulte non immunodéprimé, 10 % chez l'enfant) ou à une hépatite chronique. La présence d'IgM anti-HBc est caractéristique d'une infection aiguë.

Une co-infection avec le virus de l'hépatite delta augmente le risque d'hépatite fulminante.

2. Hépatite chronique

L'infection chronique par le VHB est définie par la persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois.

On distingue 4 phases d'infection chronique (tolérance immune, hépatite B chronique à virus sauvage, hépatite B chronique à mutant pré-C, portage inactif) dont les caractéristiques biologiques sont détaillées dans le **tableau 2**. La tolérance immune est fréquente chez l'adulte jeune et se caractérise par une charge virale très élevée et une absence de cytolyse ; une simple surveillance est conseillée ainsi qu'un dépistage, suivi d'une vaccination de l'entourage familial si nécessaire. Les hépatites B chroniques actives (à virus sauvage ou à mutant pré-C) sont définies

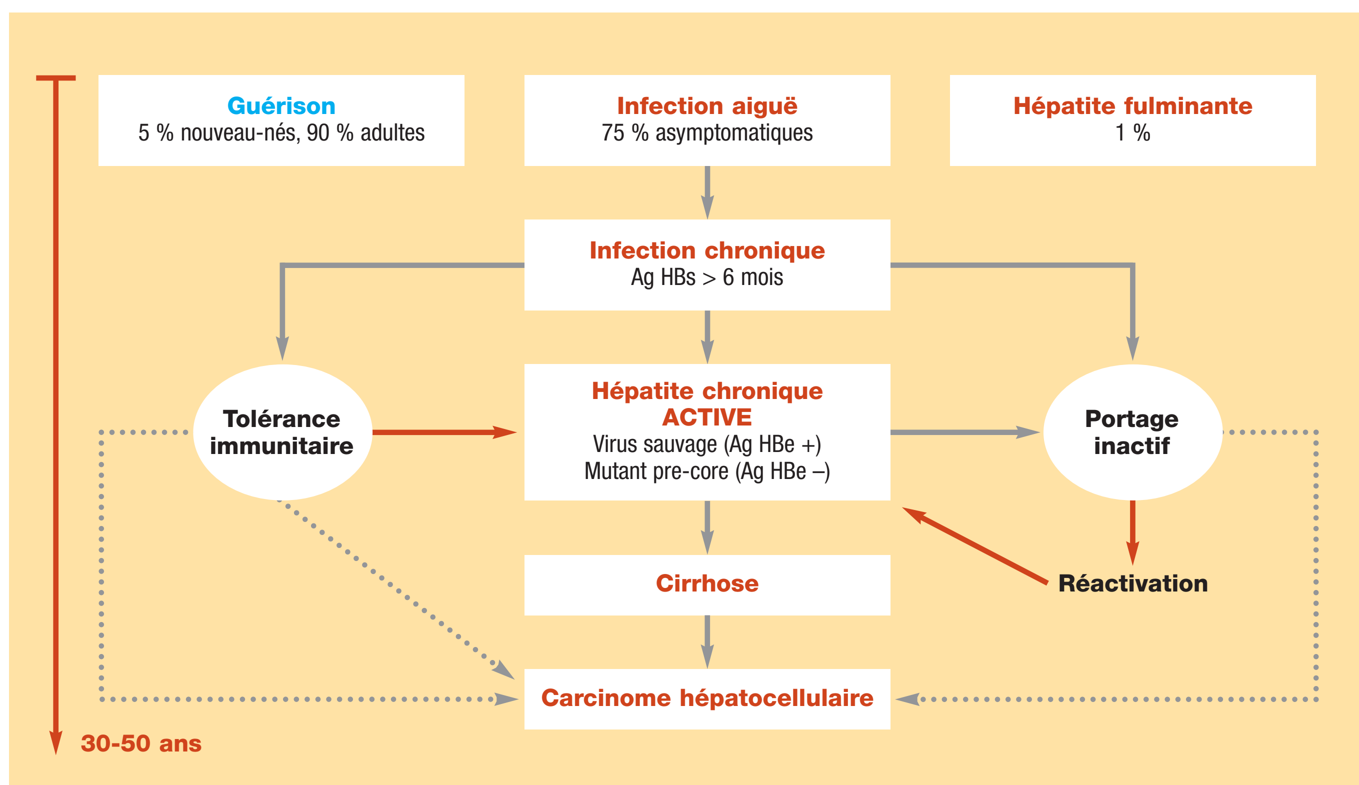


FIGURE 1 Évolution naturelle du VHB.

par une cytolyse et/ou une charge virale > 2 000 UI/mL. La présence d'un Ag HBe dans ces cas-là définit le virus sauvage et son absence le mutant pré-C. Ces profils d'hépatite B chronique nécessitent un bilan par biopsie de foie et la mise en place d'un traitement antiviral. Le portage inactif est le profil le plus fréquent (70 % France) et se définit par l'absence de cytolyse et une charge virale basse (< 2 000 UI/mL). Ce profil nécessite une surveillance simple car le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire est très faible.

Risques évolutifs

Les risques majeurs de l'infection chronique à VHB sont le développement d'une fibrose puis d'une cirrhose, et l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Les hépatites chroniques actives (à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif) sont les situations les plus à risque de fibrose en raison de la destruction chronique du parenchyme hépatique. Le risque de carcinome hépatocellulaire est d'autant plus important que l'infection par le VHB est ancienne et que la charge virale est élevée. La présence d'une cirrhose majore le risque de carcinome hépatocellulaire ; il peut toutefois survenir en l'absence de cirrhose du fait du rôle pro-oncogène du VHB. Les traitements antiviraux permettent de réduire le risque de progression de la fibrose et le développement de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Une surinfection par le virus de l'hépatite delta aggrave l'hépatite B chronique et augmente le risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Prise en charge d'une hépatite B

1. Hépatite B aiguë

Les indications de traitement sont rares et concernent les patients ayant une hépatite fulminante ou sévère. Les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (*v.* plus loin), de préférence avec une haute barrière de résistance, sont les seules molécules utilisables.

2. Hépatite B chronique

Le bilan initial est décrit dans le **tableau 3**.

Les indications classiques de traitement concernent les patients avec une hépatite chronique active (avec un Ag HBe positif ou négatif). Avant la mise en place d'un traitement, la réalisation d'une biopsie de foie est recommandée.

On réalise une biopsie de foie chez tous les patients présentant une charge virale > 2 000 UI/mL et/ou une cytolyse (sauf dans la tolérance immune). Si la biopsie de foie retrouve un score d'activité (A) et/ou de fibrose (F) ⩾ 2 selon le score METAVIR, un traitement est indiqué.

Les traitements disponibles sont l'interféron pégylé (PEG-IFN), les analogues nucléosidiques (entécavir, telbivudine et lamivudine) et les analogues nucléotidiques (adéfovir et ténofovir).

L'interféron est un traitement immunomodulateur administré à raison d'une injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 12 mois. Les inconvénients du traitement sont les effets secondaires nombreux et son efficacité modérée. Il permet d'obtenir une séroconversion HBe chez 30 % des patients positifs pour l'Ag HBe. Son efficacité sur la charge virale et la cytolyse hépatique est limitée.

Les analogues nucléos(t)idiques (NUC), administrés par voie orale, permettent d'obtenir une charge virale indétectable (virosuppression) dans plus de 95 % des cas. Leur inconvénient est une durée de traitement indéterminée, le plus souvent « à vie », et le risque de sélection de souche virale résistante. Les molécules indiquées en première intention du fait de leur barrière génétique de résistance élevée sont l'entécavir et le ténofovir.

Pour le traitement de la co-infection VHB-VHD, seul l'interféron pégylé a démontré une certaine efficacité. Les analogues nucléos(t)idiques seuls ou en combinaison avec l'interféron pégylé n'apportent pas de bénéfice thérapeutique dans cette situation.

3. Situations particulières

Certaines situations nécessitent la mise en place d'un traitement quel que soit le type d'hépatite chronique et l'importance de la charge virale : les patients cirrhotiques et les patients immunodéprimés doivent bénéficier d'un traitement par analogues nucléos(t)idiques pour prévenir le risque de progression de l'hépatopathie et de réactivation virale, respectivement.

4. Surveillance

Le patient peut passer d'une phase d'infection chronique à l'autre, nécessitant donc une surveillance à vie. Le risque de carcinome hépatocellulaire et de fibrose implique une surveillance rapprochée. Le dépistage de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose doit être réalisé selon les mêmes modalités que pour les autres étiologies de cirrhose, de même que le dépistage des complications de cirrhose.

TABLEAU 3

Bilan initial d'hépatite B chronique

- Vérifier la chronicité : IgM anti-HBc (négatif), Ag HBs : deux prélèvements positifs à 6 mois d'intervalle
- Profil : Ag HBe, Ac anti-HBe, charge virale, transaminases ASAT et ALAT
- Absence de co-infection : Ac anti-VHD, sérologie VIH, sérologie VHC.
- Recherche d'argument pour une cirrhose : taux de prothrombine, bilirubine, albuminémie
- Dépistage du CHC : échographie abdominale

En cas de diagnostic d'une hépatite B, un dépistage des maladies avec le même mode de transmission doit être réalisé (VIH, VHD, VHC…). Le patient doit être informé de la nécessité d'éviter les facteurs hépatotoxiques, notamment l'alcool. L'hépatite B chronique fait partie des affections de longue durée (ALD) et justifie une prise en charge à 100 %.

Prévention de la transmission du VHB

1. Vaccination

Le vaccin contre l'hépatite B est d'autant plus efficace (95 %) qu'il est réalisé tôt dans la vie. Le schéma classique chez l'adulte comprend 2 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel à 6 mois. Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé 2014, la vaccination contre le VHB est recommandée pour tous les nourrissons et enfants de moins de 16 ans. Les populations à risque (vie en collectivité, professionnels de santé, patients dialysés, pathologies hépatiques chroniques…) doivent être vaccinées.

TABLEAU 2

Hépatite B chronique : différents profils

	Tolérance immune	Portage inactif	Hépatite B chronique active à virus sauvage	Hépatite B chronique active à mutant pré-C
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	-	+	-
Ac anti-HBe	-	+	-	+
ALAT	Normales	Normales	Élevées	Fluctuantes
ADN-VHB (UI/mL)	$> 10^7$	< 2 000	> 2 000	> 2 000, fluctuant
Conduite à tenir	Simple surveillance		Biopsie de foie et/ou marqueurs non invasifs de fibrose Traitement si $\geq$ A2 et/ou $\geq$ F2	

2. Prévention de la transmission materno-fœtale

La prévention de la transmission materno-fœtale repose sur le dépistage de l'Ag HBs au 6e mois de grossesse, l'immunoprophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-HBs au nouveau-né et sa vaccination dès la naissance. Les mères ayant une charge virale élevée lors du troisième trimestre de grossesse doivent aussi recevoir un traitement antiviral (lamivudine, telbivudine et ténofovir autorisés) pour augmenter l'efficacité de la sérovaccination chez le nouveau-né.

Hépatite C

Introduction

Le virus de l'hépatite C est un virus strictement humain, à ARN et appartient à la famille des *Hepaciviridæ*. Il présente une grande variabilité génétique et la multiplication du virus produit des mutations permanentes expliquant son échappement à la réponse immunitaire et le haut pourcentage de passage à la chronicité après contamination.

Dans le monde, on estime qu'environ 1-3 % de la population serait porteuse du VHC. En France, la prévalence est estimée à 0,84 %, soit 370 000 personnes porteuses d'anticorps anti-VHC dont deux tiers sont virémiques. Seulement la moitié des patients connaît son statut virologique.

L'hépatite C est l'une des causes principales de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire et de transplantation hépatique. L'évolution de la maladie est souvent silencieuse et le dépistage souvent tardif par rapport au moment de la contamination.

Mode de contamination

Le virus de l'hépatite C est transmis essentiellement par voie parentérale. Avant 1992, les transfusions sanguines étaient l'une des causes principales, ce qui est maintenant devenu anecdotique dans les pays développés du fait du dépistage systématique des donneurs de sang. Les autres sources de contamination avant 1992-1993 étaient les traitements dentaires et les chirurgies lourdes, les piercings, tatouages, scarifications, etc. Depuis 1993, l'utilisation de drogues par voie intraveineuse ou nasale est devenu le mode de contamination le plus fréquent. La contamination par voie sexuelle est rare (rapports traumatisants, rapports pendant les règles, plaies génitales préexistantes et co-infection par le VHC/VIH). La transmission materno-fœtale lors de la grossesse et de l'accouchement est estimée à 3-4 %. Ce risque est plus élevé en cas de co-infection VHC/VIH.

Diagnostic

Le dépistage est simple, se basant sur le dosage des anticorps anti-VHC qui restent positifs très longtemps après un contact avec le virus. Ensuite, la recherche d'ARN par PCR doit être réalisée pour vérifier la présence de virus dans le sang. Si l'ARN est indétectable en présence d'anticorps anti-VHC, il s'agit d'une infection guérie (**fig. 2**).

Le marqueur le plus précoce de l'infection aiguë est l'ARN du VHC qui devient positif dès la première semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC peuvent apparaître plus tardivement, mais sont souvent positifs dans les premières semaines après contamination.

Le dépistage est conseillé en cas de notion de :
- transfusion de tout produit sanguin, dialyse ou soin hospitalier majeur (chirurgie lourde) avant 1992 ;
- toxicomanie active ou ancienne ;
- tatouage ou acupuncture ;
- incarcération ;
- sérologie VIH ou VHB positive ;
- porteur d'hépatite C dans l'entourage ;
- cytolyse chronique, asthénie inexpliquée.

Histoire naturelle et clinique

1. Hépatite C aiguë

Dans 55-85 % des cas, l'hépatite C devient chronique après la contamination (**fig. 3**). L'incubation est variable (2-26 semaines), la plupart du temps entre 7 et 8 semaines. L'hépatite C aiguë n'est symptomatique que dans 20 % des cas. Les symptômes sont aspécifiques, les formes bruyantes sur le plan clinique ayant plus de chance d'évoluer vers la guérison.

2. Hépatite C chronique

L'hépatite C est considérée chronique si la virémie persiste au-delà de 6 mois d'évolution. Elle est souvent asymptomatique ou associée à des symptômes aspécifiques (asthénie, troubles thymiques, myalgies, arthralgies chroniques, prurit). Les transaminases peuvent être normales, ou bien modérément élevées et, dans ce cas, souvent fluctuantes.



FIGURE 2 Diagnostic de l'hépatite virale C.

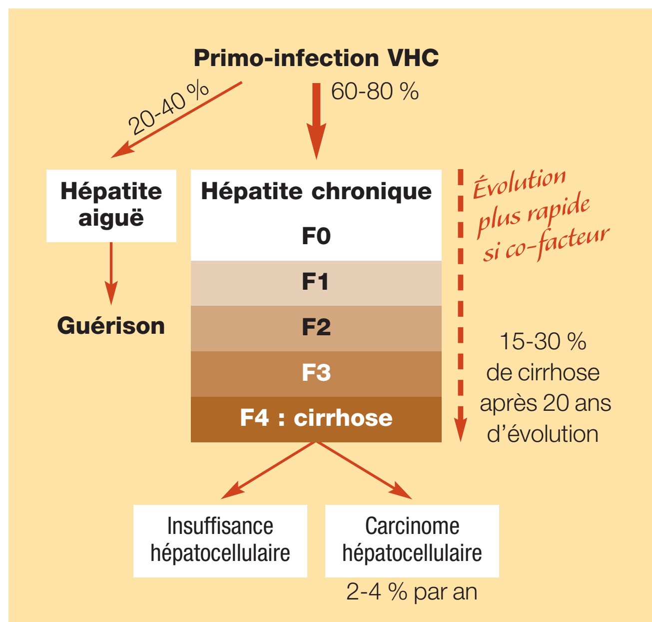


FIGURE 3 Histoire naturelle de l'infection par le VHC.

Des complications extrahépatiques, liées à la présence d'une cryoglobulinémie, sont possibles mais rares (glomérulonéphrite, polyneuropathie périphérique, vascularite, lymphome viro-induit) et peuvent représenter les premiers symptômes cliniques de l'infection.

Au cours des hépatites C chroniques, l'évolution de la fibrose hépatique est progressive et souvent linéaire dans le temps. Le risque de cirrhose est estimé entre 15 et 30 % après 20 ans d'évolution et peut être aggravé par des cofacteurs comme la consommation d'alcool, de cannabis, et la co-infection avec le VIH.

3. Bilan initial

Il repose sur le bilan biologique hépatique, la détection et la quantification du génome viral par PCR.

4. Évaluation de la sévérité de l'hépatopathie

L'évaluation du degré de fibrose est essentielle pour l'évaluation de la sévérité de la maladie et l'indication de traitement. Le score le plus utilisé en France est le score METAVIR qui se base sur les stades histologiques (F0 : pas de fibrose, F1 : fibrose minime, F2 : fibrose modérée, F3 : fibrose extensive, F4 : fibrose sévère) (**fig. 3**).

Cette classification a été extrapolée aux tests sanguins non invasifs (Fibrotest, Fibromètre) ou à l'élastométrie (Fibroscan) qui ont une sensibilité et spécificité comparables à la biopsie hépatique. Ils sont indiqués en première intention. La réalisation d'une biopsie hépatique reste maintenant réservée aux cas de discordance des tests non invasifs ou d'hépatopathies d'étiologies intriquées.

L'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie nécessite la réalisation d'une échographie abdominale pour rechercher des signes de dysmorphie hépatique ou d'hypertension portale et dépister un carcinome hépatocellulaire.

5. Bilan complémentaire

Il repose sur certains tests :
- le génotype viral car il influence la durée du traitement et le choix des antiviraux ;
- la recherche de manifestations extrahépatiques liées à une cryoglobulinémie ;
- la recherche de cofacteurs de fibrose (consommation d'alcool, diabète, co-infection VIH et/ou VHB).

Répertorier les traitements en cours pour éviter des interactions médicamenteuses avec les antiviraux.

Traitement

1. Hépatite C aiguë

Le seul traitement actuellement recommandé pour les formes aiguës reste l'interféron pégylé (PEG-IFN). La durée du traitement et la nécessité d'association avec la ribavirine restent débattues.

2. Hépatite C chronique

Le traitement antiviral est indiqué dans les situations suivantes :
- sévérité de la fibrose hépatique : traitement si fibrose ⩾ F2 ;
- présence des manifestations extrahépatiques (vascularite, glomérulonéphrite, polyneuropathie, lymphome viro-induit) quel que soit le degré de fibrose hépatique.

Au vu de la complexité actuelle des traitements, la décision thérapeutique est confiée au spécialiste. Des réunions de concertation pluridisciplinaire sont fortement recommandées pour valider les indications et les schémas thérapeutiques.

Le schéma thérapeutique le plus ancien était l'association d'interféron pégylé et de ribavirine qui permettait une guérison virologique chez environ 50 % des patients infectés par un génotype 1 et environ 80 % des patients infectés par un génotype 2 ou 3. L'association de l'interféron et de la ribavirine avec des inhibiteurs de protéase de première génération ou avec des inhibiteurs de polymérase augmente nettement les chances de guérison.

Des associations reposant sur des molécules de nouvelle génération arrivent sur le marché, avec des schémas plus courts, plus efficaces et mieux tolérés, permettant d'éviter l'utilisation de l'interféron, voire de la ribavirine. Ces combinaisons reposent sur des analogues nucléos(t)idiques (sofosbuvir, dasabuvir), des inhibiteurs de protéase (simeprevir), et des inhibiteurs de la protéine virale NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir…). Les chances de guérison sont actuellement de 90-100 % pour la plupart des patients, avec un traitement oral de 3 à 6 mois. Le choix des molécules dépend du génotype viral et de l'exposition à des traitements antérieurs.

Des mesures générales sont nécessaires.

Il est important d'informer les patients et leurs proches sur les mesures à prendre pour éviter la transmission.

L'hépatite C chronique fait partie des affections de longue durée et une demande de prise en charge à 100 % est à réaliser.

Le dépistage des cofacteurs de fibrose (alcool, certains médicaments, syndrome métabolique, VIH) et leur correction peuvent éviter la progression de la fibrose.

Il est recommandé de vacciner contre les hépatites A et B.

Surveillance

La surveillance de l'hépatite C est fonction de la sévérité de la fibrose. En cas de fibrose extensive F3 (= précirrhose) ou sévère F4 (= cirrhose), une imagerie hépatique semestrielle est recommandée et un dépistage des signes d'hypertension portale par gastroscopie doit être réalisé.

Dans les cas de fibrose minime ou modérée, une surveillance annuelle de la fibrose par élastométrie hépatique (Fibroscan) et/ou test sanguin non invasif (Fibrotest, Fibromètre) et semestrielle par biologie (bilan hépatique) est suffisante.

Prévention

Il n'existe pas de vaccin contre le virus de l'hépatite C.

La transmission par les proches et notamment dans le couple est rare, mais il faut respecter les consignes suivantes :
– ne jamais partager les objets coupants (rasoir, coupe-ongles) et les brosses à dent ;
– éviter le contact direct avec le sang (porter des gants en cas de soins) ;
– éviter les rapports sexuels traumatisants. Le port de préservatif est conseillé en cas de rapports pendant les règles ou en cas de plaie génitale ;
– en cas d'utilisation de drogues par voie intraveineuse ou nasale, du matériel à usage unique doit être utilisé.

Hépatite A

Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite A (VHA) appartient à la famille des *Picornaviridæ*, du genre des Hépatovirus. Il est de petite taille (27 nm de diamètre), non enveloppé, et constitué d'un ARN simple brin de polarité positive.

Le VHA est connu pour sa résistance aux agents physiques et chimiques qui lui confère une survie prolongée dans le milieu extérieur. Il résiste relativement à la chaleur et reste infectieux de plusieurs jours à plusieurs mois dans l'environnement. La virémie est faible et brève. Des particules virales sont éliminées dans les selles pendant une dizaine de jours.

Épidémiologie

L'hépatite virale A est une maladie commune, ubiquitaire et survenant de manière sporadique ou épidémique. Le réservoir est l'homme infecté. Les pays en voie de développement sont les plus touchés.

Le mode de transmission est de type féco-oral. La contamination se fait par contact direct avec une personne infectée, ou indirectement par consommation d'eau, de coquillages ou d'aliments contaminés par des rejets contenant des virus excrétés

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Les hépatites virales n'ont été traitées qu'une fois depuis 2006. Nous avons donc imaginé un cas clinique transversal qui fait appel à des notions de virologie et d'hépatologie.

CAS CLINIQUE

M. X. vient avec sa femme en consultation pour un bilan de thrombopénie. Son hématologue vous l'adresse car l'ensemble du bilan hématologique est négatif. L'échographie retrouve une splénomégalie à 16 cm de grand axe. Sa sérologie de l'hépatite C est positive.

QUESTION N° 1

Comment confirmez-vous le diagnostic d'hépatite C chronique ?

QUESTION N° 2

Comment évaluez-vous la fibrose hépatique ?

QUESTION N° 3

Quels sont les éléments qui vous pousseraient à envisager un traitement ?

QUESTION N° 4

Quelles sont les vaccinations à vérifier/initier spécifiquement chez ce patient ?

QUESTION N° 5

Sa femme a entendu dire que l'hépatite C se transmettait principalement par voie sexuelle. Que lui répondez-vous ? Quelles sont les mesures de prévention de la contamination ?

QUESTION N° 6

Son bilan biologique retrouve une albuminémie à 30 g/L (N : 40-50), un TP à 60 % (N > 70 %) avec un facteur V à 62 % (N > 70 %), une bilirubinémie totale à 25 µmol/L (N : 3-17). Le scanner hépatique retrouve une lésion hépatique discrètement hétérogène, prenant le contraste au temps artériel et avec un lavage au temps portal. Quel est votre diagnostic ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur **www.larevuedupraticien.fr** onglet **ESPACE ÉTUDIANTS** puis **QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER ?**
OK

dans les fèces de personnes infectées. Dans les pays en voie de développement, elle survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune.

Des épidémies surviennent parfois dans les collectivités. La virémie sanguine est courte, mais il existe un risque de transmission sanguine en cas de transfusion ou d'utilisation de drogues par voie intraveineuse.

Histoire naturelle

L'incubation est courte, de 2 à 4 semaines. L'excrétion du virus est élevée 15 jours avant l'apparition de l'ictère puis elle diminue rapidement. La virémie est brève, se déroulant durant la phase prodromale.

Manifestations cliniques

Elles sont identiques aux autres hépatites virales aiguës. Typiquement, le patient consulte pour des symptômes au retour d'un voyage en zone d'endémie. Chez l'enfant de moins de 6 ans, 70 % des patients sont asymptomatiques.

Bilan biologique

On retrouve une cytolyse avec élévation marquée (20-40 fois la normale) des transaminases ALAT. L'altération des fonctions hépatocellulaires est très rare mais à surveiller (taux de prothrombine-facteur V).

Évolution

En règle générale, l'évolution est favorable en 10-15 jours avec une guérison sans séquelles.

Il existe des formes plus rares :

– formes prolongées (15 % des cas) sur plusieurs semaines ou mois, mais pas d'évolution vers la chronicité ;
– formes à rechutes (1-2 %) après guérison d'apparence complète. La rechute est unique le plus souvent, apparaissant moins d'un mois après la guérison apparente ;
– formes fulminantes : < 1 %. L'atteinte est plus sévère chez le patient de plus de 60 ans et/ou ayant une maladie chronique du foie.

Diagnostique sérologique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM anti-VHA. Elles apparaissent précocement et sont détectables dans le sérum aux premiers signes cliniques chez 99 % des patients. Après un pic à 1 mois, elles se négativent vers le sixième mois.

Les IgG apparaissent rapidement après les IgM et persistent de nombreuses années, témoignant du contact viral. L'immunité est solide et durable.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite A. Des mesures non spécifiques doivent être préconisées.

Des mesures d'hygiène renforcées (avec isolement en cas d'hospitalisation) sont à mettre en place au cours des 8 semaines suivant les symptômes. L'arrêt de travail ou l'éviction scolaire dure 10 jours après les symptômes. Une vaccination de l'entourage est faite sans sérologie préalable, dans un délai de 14 jours.

Prévention

Elle repose avant tout sur des mesures d'hygiène standard, en particulier dans les collectivités.

La vaccination est recommandée pour les personnes exposées professionnellement (collectivités, traitement des eaux usées, restauration collective), les voyageurs en pays d'endémie, les patients porteurs d'une maladie chronique du foie, les homosexuels masculins, les personnes vivant en institution.

Deux vaccins entiers inactivés sont disponibles (Havrix et Avaxim). Le schéma comporte une dose avec rappel 6 à 12 mois plus tard. Il est possible de faire un rappel 10 ans plus tard (en cas de perte des anticorps). Le taux de séroconversion est excellent (> 98 %).

Hépatite E

Initialement décrite dans les pays en voie de développement où elle est endémique, l'hépatite E est maintenant une cause fréquente d'hépatite aiguë virale en France, avec de nombreux cas autochtones, du fait d'un réservoir animal (porc ou faune sauvage).

Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un petit virus non enveloppé à ARN simple brin (7,2 kb) du genre Hepevirus, de la famille des *Hepeviridæ*.

Il existe 4 génotypes. Les génotypes 1, 2 et 4 sont retrouvés en Asie et en Afrique. Le génotype 3 est le seul présent en France et en Amérique du Nord, mais il est présent sur l'ensemble des continents.

Épidémiologie

Dans les pays à forte endémie (régions tropicales et subtropicales aux conditions sanitaires précaires), la séroprévalence est de 20 à 40 %, bien moindre que pour l'hépatite A, même si le mode de contamination est également oro-fécal (plus rarement par aliments souillés). La contamination interhumaine est beaucoup plus rare que pour l'hépatite A. Les épidémies touchent l'adulte jeune (15-40 ans). En France, la séroprévalence est de 3,2 % (16 % dans le Sud-Ouest). Le VHE touche plutôt les hommes (60-75 %) de 55 à 60 ans. La contamination est alimentaire ou par contact avec des animaux (porcins, ovins, cervidés, caprins, bovins, rongeurs ou oiseaux). Le mode de transmission est variable et un facteur de risque est inconstamment retrouvé.

Histoire naturelle

L'incubation est de 1 à 2 mois. Après la contamination, l'excrétion virale dans les selles est positive 3 semaines après, soit 1 à 2 semaines avant les signes cliniques. Elle se négative en 2 à 4 semaines (des sécrétions prolongées de plusieurs semaines sont possibles). La virémie est brève, débute au même moment que l'excrétion fécale et se négative en 1 à 2 semaines.

Le patient immunodéprimé a des symptômes moins marqués mais peut présenter un passage à la chronicité.

Manifestations cliniques

La forme clinique symptomatique est identique à celle de l'hépatite A. Il existe des formes asymptomatiques. Une simple immunisation sans infection, au contact d'animaux infectés semble également possible.

Des manifestations extrahépatiques sont possibles même si elles sont rares. Il s'agit d'atteintes neurologiques (atteinte centrale ou périphériques chez 5 % des patients), hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique) et pancréatiques (pancréatite aiguë).

Bilan biologique

Les anomalies du bilan hépatique sont superposables à celle de l'hépatite A aiguë. Le diagnostic se fait par dosage des IgM anti-VHE. La présence d'IgG seules est en faveur d'une infection guérie. La RT-PCR virale est réalisée dans le sang et les selles en cas de doute diagnostique (sérologie négative chez l'immunodéprimé). La recherche d'ARN viral par PCR dans les selles se négative après la PCR sanguine.

Évolution

La mortalité est de 1 %. En France, la mortalité est plus élevée chez les patients immunodéprimés ou porteurs d'une pathologie hépatique sous-jacente. Chez l'immunodéprimé, l'infection peut être chronique avec une persistance de la cytolyse et du VHE dans le sang ou les selles pendant plus de 6 mois.

Traitement

La prise en charge non spécifique de l'hépatite aiguë est la même que l'hépatite A.

Aucun traitement n'est nécessaire chez les patients immunocompétents, l'évolution étant spontanément favorable.

Chez les patients immunodéprimés (transplantation rénale ou hépatique, p. ex.) ou présentant une forme grave (sur hépatopathie chronique), un traitement par ribavirine à la dose de 800 mg/j permet une guérison dans 66 % des cas à 3 mois, et une prolongation du traitement en cas d'échec permet dans la plupart des cas une clairance virale.

Prévention

La prévention primaire passe par la cuisson suffisante de la viande, en particulier la viande de porc et l'amélioration de la qualité d'approvisionnement de l'eau. Autour d'un cas infecté, des mesures d'hygiène simples doivent être mises en place, pour éviter la transmission oro-fécale pendant toute la durée d'excrétion virale dans les selles.•

F. Bailly déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Gilead, BMS, Jansen, Abbvie, Roche et MSD ; et avoir été pris en charge l'occasion de déplacement pour congrès par Gilead, BMS, Jansen, Roche. F. Lebossé déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Gilead et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacement pour congrès, par Gilead, Jansen, Roche. F. Zoulim déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises BMS, Gilead Sciences, Janssen, Roche, Novira, Med Immune, Tekmira, Scynexis, Transgène, Abbvie, Merck. K. Hartig-Lavie et M. Pagès-Ecochard n'ont pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +

Monographie

Hépatites virales

Rev Prat 2011;61(1):23-67

Pol S, Corouge M. Traitement de l'hépatite C : état actuel et perspectives. Rev Prat 2014;64(5) :605-12.



FIÈVRE PROLONGÉE

Dr Adrien Michon, Dr Jean-Benoît Arlet
Département de médecine interne, faculté de médecine Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité
et Hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP)75015 Paris, France
adrien.michon@egp.aphp.fr
jean-benoit.arlet@egp.aphp.fr



CONNAITRE les principales causes d'une fièvre prolongée et **SAVOIR** développer l'enquête étiologique.

Plus de 200 diagnostics peuvent être évoqués devant une fièvre prolongée, ce qui rend la démarche diagnostique compliquée, subtile et parfois laborieuse. Le diagnostic reste aujourd'hui encore souvent un défi pour le clinicien, qui ne peut s'appuyer sur un algorithme préétabli applicable à tous les patients. Il doit retourner aux bases que sont l'interrogatoire policier et l'examen physique méticuleux qui orientent souvent d'emblée les examens complémentaires les plus pertinents. Il ne faut pas hésiter à reprendre plusieurs fois l'examen clinique à la recherche de nouveaux indices.

Définitions

Fièvre

Elle se définie par une température centrale > 38 °C le matin ou > 38,3 °C le soir.

La température se mesure au repos et à distance des repas. La mesure auriculaire donne la température centrale. Les mesures axillaire et buccale sous-estiment la température centrale d'un demi-degré environ.

Le centre de régulation de la température est l'hypothalamus. Ainsi, l'augmentation pathologique de la température peut être secondaire :

– à l'action endocrine de cytokines pyrogènes sur l'hypothalamus : interleukine (IL)-1, IL-6 et *tumor necrosis factor* (TNF)-α. Ces molécules inflammatoires sont produites essentiellement par les macrophages en réponse à une agression (infection, néoplasie) ou stimulés par d'autres cellules immunitaires (maladies systémiques) ;
– à un défaut de régulation de la température centrale (hyperthermie centrale : accidents vasculaires cérébraux, tumeur cérébrale, médicaments) ou par un excès de thermogenèse (coup de chaleur, hyperthyroïdie).

Fièvre prolongée

C'est une fièvre qui persiste plus de 3 semaines, ce qui écarte la grande majorité des infections virales de guérison spontanée.

La démarche diagnostique devant une fièvre dans les 3 premières semaines n'est pas l'objet de cet article, mais rien ne justifie d'attendre ce délai pour entamer l'enquête si un ou des signes associés orientent vers une des causes de fièvre prolongée pour laquelle un retard serait délétère (par exemple, pour une endocardite infectieuse, une maladie de Horton, un abcès).

Le seuil des 3 semaines est retenu pour éviter des explorations inutiles lorsque la fièvre est isolée et bien tolérée, puisque la guérison survient spontanément dans la majorité des cas.

Fièvre prolongée inexpliquée

Dans la littérature, la problématique « fièvre prolongée » est généralement abordée sous la dénomination de « fièvre prolongée inexpliquée » ou « d'origine inconnue » (*fever of unknown origin* en anglais) écartant du sujet les situations où le diagnostic est fait en moins de 3 jours d'hospitalisation.

La définition actuellement admise est la suivante :
– fièvre ⩾ 38,3 °C à plusieurs reprises ;
– depuis plus de 3 semaines ;
– de diagnostic incertain malgré 3 jours d'investigations appropriées à l'hôpital ou 3 consultations.

La démarche ne sera pas vraiment modifiée si la température n'atteint pas les 38,3 °C mais qu'il existe un syndrome inflammatoire biologique.

Cas particuliers (*v.* « Focus »)

Trois situations particulières sont exclues de la définition de la classique « fièvre prolongée inexpliquée » car elles modifient radicalement le spectre des diagnostics retrouvés et la démarche diagnostique et thérapeutique : fièvre prolongée apparue en cours d'hospitalisation, fièvre prolongée chez le patient neutro-

pénique et fièvre prolongée chez le patient immunodéprimé par le VIH. La fièvre récurrente peut également être distinguée, mais la démarche est en réalité peu différente.

Principales causes (tableau 1)

Les causes de fièvre prolongée sont innombrables, mais peuvent être réparties essentiellement en quatre catégories :
– infectieuses ;
– tumorales ;
– maladies inflammatoires non infectieuses (particulièrement les vascularites) ;
– médicamenteuses.

En dehors de ces grands cadres, il existe d'autres causes, beaucoup plus rares.

Les diagnostics les plus fréquents et potentiellement graves à évoquer rapidement sont : endocardite infectieuse, tuberculose, abcès profond, hémopathies (lymphome B à grandes cellules ou lymphome de Hodgkin), tumeurs solides (cancer du rein ++), maladie de Horton et autres vascularites (péri-artérite noueuse notamment) et les médicaments.

Endocardite infectieuse

Une endocardite infectieuse peut s'installer sur un mode subaigu-chronique qui peut amener le patient à ne consulter qu'après plusieurs semaines de fièvre. L'hypothèse doit toujours être évoquée et justifie la réalisation systématique d'hémocultures devant toute fièvre prolongée (préciser alors au laboratoire de bactériologie cette suspicion pour que les hémocultures soient maintenues plus longtemps en culture).

Le diagnostic doit particulièrement être suspecté chez un patient à risque (valvulopathie, prothèse valvulaire, patient porteur d'un pacemaker, etc.) ou lorsqu'un souffle cardiaque d'insuffisance valvulaire apparaît ou que s'aggrave un souffle connu.

D'autres anomalies doivent également suggérer ce diagnostic en présence d'une fièvre prolongée : insuffisance cardiaque, épisode d'accident(s) vasculaire(s) d'allure embolique, faux panaris d'Osler, hémorragies unguéales en flammèche, splénomégalie, purpura. Mais la fièvre peut parfois rester nue de longues semaines au cours d'une endocardite.

Des hémocultures négatives ne permettent pas d'écarter le diagnostic puisqu'une antibiothérapie préalable peut négativer les prélèvements, et que certains germes sont difficilement (bactérie du groupe HACEK : *Hæmophilus sp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, et *Kingella species,* bartonnelles, streptocoques déficients) ou non (*Tropheryma whipplei*, agent de la maladie de Whipple, *Coxiella burnetti*, agent de la fièvre Q) cultivables.

La normalité de l'échographie cardiaque transthoracique ne permet pas d'écarter le diagnostic, et l'échographie cardiaque transœsophagienne est généralement nécessaire si la suspicion clinique est forte.

L'endocardite infectieuse est, parmi les diagnostics à évoquer devant une fièvre prolongée, le plus urgent compte tenu des risques de complications (destructions valvulaires, emboles septiques, abcès septal) pouvant imposer un geste chirurgical précoce.

Tuberculose

La tuberculose maladie, quelle que soit sa localisation, peut se manifester par une fièvre isolée. Le mode d'installation de la maladie est classiquement subaigu, ce qui peut retarder la première consultation. La fièvre est le plus souvent associée à des sueurs (classiquement nocturnes et profuses, poussant le patient à se changer ou à changer ses draps pendant la nuit), une perte de poids et une anorexie. La présence d'un antécédent de primo-infection, de contage, et l'origine géographique doivent faire évoquer le diagnostic. La fréquence de la maladie et le risque de contagiosité justifient la réalisation, au minimum, d'une radiographie de thorax devant toute fièvre qui persiste plus de 15 jours, même si aucun signe pulmonaire n'existe. Dans les formes extrapulmonaires, la recherche méticuleuse d'adénopathies à l'examen physique puis d'adénopathie profonde par le scanner thoraco-abdominal permet en général de trouver un site accessible à une ponction.

Le diagnostic est retenu sur la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* en culture (ou PCR) ou sur la présence de granulomes giganto-cellulaires avec nécrose caséeuse sur un examen histologique.

L'intérêt des tests de type *interferon gamma release assays* (IGRAs) est discutable dans le diagnostic de tuberculose maladie.

Le traitement antituberculeux d'épreuve dans des situations exceptionnelles d'impasse diagnostique au cours de fièvre prolongée inexpliquée se discute parfois.

Lymphomes

Première cause de fièvre prolongée d'origine tumorale, le diagnostic est à évoquer à tout âge, en particulier en présence de sueurs, prurit, splénomégalie ou d'adénopathies. Ces dernières ne sont pas toujours palpables car il peut s'agir d'adénopathies profondes, ce qui justifie, entre autres, la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien dans l'exploration d'une fièvre prolongée. Une documentation histologique est nécessaire pour préciser le type de lymphome, idéalement par une biopsie-exérèse d'une adénopathie. Parfois, le diagnostic est fait uniquement sur la biopsie ostéomédullaire qui est de ce fait parfois réalisée dans l'exploration de fièvre prolongée même en l'absence d'adénopathies. Son résultat n'a d'intérêt que s'il est positif. En effet, une moelle osseuse normale n'élimine aucun diagnostic.

Tous les types de lymphome peuvent être à l'origine d'une fièvre prolongée. Les plus fréquents sont cependant le lymphome de Hodgkin et le lymphome B à grandes cellules. Parmi les formes particulièrement difficiles à diagnostiquer pouvant provoquer un tableau de fièvre très prolongée et restant inexpliquée,

TABLEAU 1

Principales causes de fièvre prolongée inexpliquée

Infections	Néoplasies	Maladies systémiques	Causes diverses
Bactériennes **endocardite** **tuberculose** **abcès profond** sinusite abcès dentaire infection de matériel étranger ostéite syphilis fièvre Q borreliose brucellose bartonellose rickettsiose maladie de Whipple **Virales** cytomégalovirus virus d'Epstein-Barr **VIH** **Parasitaires** leishmaniose	**Hémopathies** **lymphome de Hodgkin** **lymphomes non hodgkinien** myélodysplasie maladie de Castleman **Cancers solides** **carcinome rénal** hépatocarcinome métastases hépatiques tumeurs cérébrales Myxome de l'oreillette (tumeur bénigne)	**Vascularites** **maladie de Horton** péri-artérite noueuse pseudo-polyarthrite rhizomyélique vascularites à ANCA maladie de Behçet polychondrite atrophiante **Connectivites** lupus polymyosite **Granulomatoses** sarcoïdose maladie de Crohn **Maladies auto-inflammatoires** **maladie de Still** fièvre méditerranéenne familiale	**Médicaments** Hématomes Thromboses Thyroïdite subaiguë (de Quervain) Hyperthyroïdie, phéochromocytome Hyperthermie centrale Fièvre factice

En gras, les causes les plus fréquentes. ANCA : *antineutrophil cytoplasmic antibody* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

on mentionnera le lymphome endovasculaire, de mauvais pronostic et rarement associé à un syndrome tumoral (diagnostic souvent sur une biopsie cutanée).

En dehors des lymphomes de haut grade, il faut retenir comme cause hématologique de fièvre prolongée les myélodysplasies.

Cancers solides

Tout cancer solide évolutif peut s'accompagner de fièvre prolongée, que ce soit au diagnostic, lors d'une progression ou d'une rechute. Le cancer le plus pourvoyeur est le carcinome rénal à cellules claires (tumeur souvent non visible au TEP-scan).

Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomyélique

Grandes causes de fièvre prolongée chez la personne âgée, elles sont facilement reconnues dès l'interrogatoire dans leurs formes typiques. Mais lorsque les signes généraux aspécifiques (asthénie, fièvre et amaigrissement) ou la biologie (syndrome inflammatoire persistant) prédominent et/ou quand l'interrogatoire est difficile, le délai diagnostique peut être long. L'interrogatoire doit donc, chez le patient de plus de 50 ans ayant une fièvre prolongée, rechercher systématiquement, en dehors de céphalées inhabituelles, des signes évocateurs (paresthésies du scalp, claudication de la mâchoire), et la palpation des artères temporales est indispensable. La fréquence de la maladie chez la personne âgée justifie parfois la réalisation d'une biopsie d'artère temporale pour une fièvre prolongée sans aucun point d'appel.

Lorsqu'un diagnostic de pseudopolyarthrite rhizomyélique isolée est évoqué, un traitement par corticoïde (15 à 20 mg/j) est débuté. Son efficacité très rapide et spectaculaire conforte le diagnostic.

Parmi les autres vascularites s'accompagnant de fièvre, on retiendra, notamment chez des sujets de moins de 50 ans, la péri-artérite noueuse. Elle s'associe en général à une altération de l'état général (amaigrissement) et divers symptômes (livedo, douleurs musculaires ou articulaires, orchite, mononeuropathie multiple…), mais la fièvre peut initialement être isolée.

Médicaments

Ils peuvent tous être suspects. Les plus fréquemment rapportés comme induisant une fièvre sont les antibiotiques (bêtalactamines surtout), les antiépileptiques et psychotropes, les anticoagulants, les anti-inflammatoires, l'allopurinol, les bisphophonates, etc.

Une éosinophilie est parfois associée, notamment dans le cadre d'un DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Il faut parfois savoir les arrêter avant de conduire des explorations longues et invasives.

Démarche diagnostique

Principes

La liste des diagnostics que l'on peut évoquer devant une fièvre prolongée est tellement longue, contient des diagnostics si rares et partageant tellement de signes aspécifiques qu'il est impossible de schématiser une démarche sous forme d'algorithme qui aboutirait à chaque fois au diagnostic.

Quelques grands principes généraux dirigent toutefois la démarche :
- l'examen clinique, particulièrement l'interrogatoire, est décisif pour le diagnostic ;
- la relecture attentive des examens biologiques standard est parfois informative ;
- la révision des examens d'imagerie par des radiologues informés des données cliniques modifie parfois leur interprétation ;
- le diagnostic est souvent fait sur l'analyse de ponction ou biopsies orientées.

Stratégies

La démarche diagnostique s'appuie sur deux stratégies plus ou moins simultanément.

1. Démarche intuitive

Elle résulte en la formulation d'une hypothèse diagnostique dès les premiers contacts avec le patient en se fondant sur la reconnaissance d'un archétype. Par exemple, l'association d'une fièvre depuis trois semaines avec une rhinite croûteuse et une déformation du nez en « pied de marmite » fait évoquer rapidement une vascularite à ANCA de type granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener), sans autre forme de raisonnement. Cette démarche nécessite donc une culture médicale étendue et approfondie, une expérience et une confiance dans son examen physique.

2. Démarche hypothético-déductive

Il s'agit d'une démarche pas à pas avec formulations d'hypothèses successives orientant l'examen clinique et les examens complémentaires jusqu'à une probabilité diagnostique, et implique une validation ou une élimination de chaque hypothèse avant de passer à la suivante.

Les grands principes qui dirigent cette démarche sont :
- parmi plusieurs hypothèses, la plus probable est la plus simple ;
- la priorité est d'écarter les diagnostics fréquents et ceux à risque important de complications en cas de retard au diagnostic.

Examen clinique

Il doit être répété et exhaustif.

L'interrogatoire est minutieux, donc long. Il recherche des expositions particulières. Par exemple :
- antécédents personnels ou familiaux de contages (tuberculose) ;
- origine ethnique ;
- antécédent personnel d'une pose d'un matériel étranger (pacemaker, voie centrale, dispositif intra-utérin…) ;
- prise de médicaments ou toxiques ;
- consommation de produits laitiers non pasteurisés : brucellose.

Dans le mode de vie :
- métier (éleveur, vétérinaire, prostituée…) ;
- contacts avec les animaux : fièvre Q, toxoplasmose, brucellose, psittacose, maladie des griffes du chat (bartonellose), leptospirose ;
- voyages : salmonellose, rickettsiose, leptospirose, VIH… ;
- habitudes sexuelles : VIH, syphilis… ;
- piqûres d'insectes : rickettsioses, borréliose (Lyme).

Il doit aussi rechercher les symptômes ou les antécédents jusqu'ici mis de côté, négligés ou spontanément résolutifs au cours de l'évolution. Par exemple :
- prurit du lymphome ;
- douleur de l'épaule de l'abcès sous-diaphragmatique ;
- rhinite croûteuse ou sinusites à répétition des vascularites à ANCA ;
- douleurs musculaires et livedo des vascularites ;
- orchite des vascularites (dont péri-artérite noueuse) ;
- chondrite de l'oreille de la polychondrite atrophiante ;
- photosensibilité du lupus ;
- douleur cervicale antérieure de la thyroïdite de Quervain ;
- douleur pharyngée, éruption maculaire fugace, arthralgies inflammatoires et fièvre vespérale de la maladie de Still ;
- diarrhée inaugurale d'une maladie de Whipple ;
- aphtose bipolaire d'une maladie de Behçet.

Les autres signes généraux – amaigrissement, asthénie, anorexie – doivent être notés.

L'examen physique doit être complet et doit particulièrement rechercher des adénopathies, une hépatomégalie, une splénomégalie, des signes cutanés ou muqueux (éruption, livedo, tumeur…). L'examen des artères temporales, de la cavité buccale et des dents, des organes génitaux, les touchers pelviens, la palpation des seins et l'auscultation cardiaque sont obligatoires. Un examen spécialisé ophtalmologique peut être nécessaire (de nombreuses causes de sclérites et d'uvéites peuvent s'accompagner d'une fièvre prolongée).

Quelques signes physiques méritent d'être mentionnés ici pour leur forte valeur d'orientation diagnostique dans le contexte d'une fièvre prolongée :
- souffle diastolique aortique ; systolique mitral ou tricuspidien : endocardite infectieuse ;
- splénomégalie : lymphome, tuberculose, leishmaniose… ;
- induration sensible d'une artère temporale ± perte du pouls : maladie de Horton ;



Fièvre prolongée

POINTS FORTS À RETENIR

- Les causes de fièvre prolongée à ne pas manquer sont l'endocardite infectieuse, la tuberculose, les lymphomes, la maladie de Horton (patient > 50 ans) et quelques cancers solides (rein ++).
- Le retour à un interrogatoire policier et un examen physique exhaustif sont plus efficaces que la multiplication d'examens mal orientés.
- Aucun algorithme systématique ne peut guider la démarche devant une fièvre prolongée.
- En dehors d'un bilan biologique standard, des hémocultures systématiques (à maintenir plus longtemps en culture), une sérologie VIH, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une échographie cardiaque transthoracique sont, au minimum, le plus souvent nécessaires.

– hémorragies unguéales en flammèches : endocardite, vascularites ;
– goitre douloureux : thyroïdite de de Quervain ;
– adénopathies : peu spécifiques car présentes dans un grand nombre de maladies causant une fièvre prolongée. Elles peuvent être facilement biopsiées (habituellement pathologiques si > 1 cm).

Examens complémentaires (tableau 2)

Il n'existe pas de liste consensuelle d'examens à faire systématiquement devant une fièvre prolongée. Le niveau de probabilité des hypothèses diagnostiques émises à l'issue de l'examen physique dicte l'ordre de priorité de ces examens.

Les examens biologiques standard simples (hémogramme, protéine C-réactive [CRP], ferritinémie, électrophorèse des protéines sériques, ionogramme sanguin, bilan hépatique, calcémie, phosphorémie, créatine phosphokinase [CPK], lactate déshydrogénase [LDH], sérologie VIH, *thyroid stimulating hormone* [TSH], bandelette urinaire, hémocultures à culture longue), doivent être interprétés (ou réinterprétés) à la lueur de l'ancienneté de la fièvre et de l'inflammation, et des effets attendus de celle-ci. Cela est particulièrement vrai pour l'hémogramme. Ainsi :
– une anémie inflammatoire microcytaire est attendue après plusieurs semaines de fièvre ; la persistance d'un volume globulaire moyen (VGM) normal suggère une cause de macrocytose associée (hémopathie dont myélodysplasie, carence vitaminique…) ;
– une lymphopénie est plus souvent évocatrice d'une origine virale ; une lymphocytose d'une origine virale ou d'un lymphome ;
– le frottis sanguin peut être utile : des lymphocytes hyperbasophiles définissant le syndrome mononucléosique orientent vers une origine virale ou médicamenteuse, des lymphocytes anormaux vers un lymphome ;
– une éosinophilie oriente vers une hémopathie, une parasitose, une origine médicamenteuse ou une vascularite ; une éosinopénie est souvent notée lors d'un sepsis ;
– une monocytose évoque une infection bactérienne ou une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ;
– une ferritinémie très élevée > 1 000 µg/mL (rarement atteint par la seule inflammation), en l'absence de cytolyse hépatique ou d'une transfusion récente suggère un syndrome d'activation lympho-histiocytaire (aussi appelé « activation macrophagique ») ou une maladie de Still ;
– des LDH supérieures à 1 000 UI/L, en l'absence de cytolyse hépatique, évoquent un lymphome ;
– les phosphatases alcalines augmentées de façon isolée évoquent une maladie osseuse ;
– une augmentation des ASAT sans augmentation des ALAT fait suspecter une maladie musculaire ou une hémolyse ;
– une hématurie sur la bandelette urinaire oriente vers une atteinte rénale ou urologique : cancer, vascularite…

Les examens de seconde intention : en pratique, en l'absence de point d'appel et d'hypothèse prédominante après l'examen clinique et des examens de routine, de nombreux examens peuvent être proposés dans un ordre qui doit être discuté au cas par cas **(tableau 2)** : scanner thoraco-abdomino-pelvien, échocardiographie cardiaque transthoracique, sérologies virales, bilan immunologique (ANCA, facteur antinucléaire), radiographie ou scanner des sinus et panoramique dentaire.

Les sérologies bactériennes (fièvre Q, brucellose, bartonellose, rickettsiose, syphilis…) ne sont prélevées qu'en cas d'exposition présumée ou de suspicion à l'issue de l'examen clinique et sont triées selon leur pertinence.

À ce stade, les médicaments doivent toujours être potentiellement incriminés et éventuellement arrêtés. Une fièvre simulée doit aussi être suspectée, particulièrement chez un terrain propice (enfants, milieu médical…).

Les explorations sont ensuite poursuivies en fonction des anomalies mises en évidence à ce stade, en donnant une priorité aux examens pressentis comme rentables, au premier rang desquels les biopsies d'organes suspectés comme siège d'une anomalie.

En l'absence de piste concrète après tous les examens évoqués ci-dessus, se discute alors :
– de prélever les sérologies bactériennes de façon systématique ;
– de compléter le scanner par un TEP-scan.

Dans les situations d'impasse, peuvent se discuter même en l'absence d'argument indirect pour incriminer ces organes :
– une biopsie ostéomédullaire (recherche d'un lymphome ou de pathologie granulomateuse) ;

TABLEAU 2

Examens paracliniques à réaliser devant une fièvre prolongée

Examens à réaliser le plus souvent	Examens de seconde ligne
Bilan biologique standard : hémogramme, frottis sanguin, protéine C-réactive, ferritinémie, électrophorèse des protéines sériques, ionogramme sanguin, bilan hépatique, CPK, calcémie, phosphorémie, LDH, TSH	Échographie cardiaque transœsophagienne
Sérologie VIH	BK crachats, IGRAs
Hémocultures (prévenir le laboratoire de les maintenir plus longtemps en culture)	Sérologies virales : EBV, CMV…
Bandelette urinaire, ECBU	Sérologies bactériennes : fièvre Q, brucellose, bartonellose, syphilis…
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	Immunologie : anticorps antinucléaires, ANCA…
Échographie cardiaque transthoracique si souffle cardiaque	TEP-scan
Panoramique dentaire	Biopsies : ganglionnaire, ostéomédullaire, de l'artère temporale

Les examens cités dans la première colonne sont presque systématiques en cas de fièvre prolongée inexpliquée. Ceux de la seconde (liste non exhaustive) sont guidés par l'examen clinique et les résultats des premiers examens.

ANCA : *antineutrophil cytoplasmic antibody* ; BK : bacille de Koch ; CMV : cytomégalovirus ; CPK : créatine phosphokinase ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; IGRAs : *interferon gamma release assay* ; LDH : lactate déshydrogénase ; TEP-scan : tomographie par émission de positons ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

– une biopsie de l'artère temporale (pour une maladie de Horton) ;
– une biopsie hépatique (hépatites granulomateuses parfois à bilan hépatique normal) ;
– une coloscopie totale (recherche d'un cancer ou d'une colite inflammatoire).

Si, malgré la réalisation de ces examens, la fièvre n'a pas disparu et qu'aucune nouvelle anomalie clinique n'est venue éclairer différemment la situation (ce qui sous-entend la répétition de l'examen clinique), se discutent alors deux stratégies :
– l'attentisme, sur l'argument que les patients souffrant d'une fièvre inexpliquée dont la cause n'est toujours pas retrouvée après des explorations larges en milieu hospitalier ont un pronostic meilleur que les autres et que l'attente peut apporter soit une guérison spontanée, soit de nouveaux événements cliniques, pistes nouvelles à suivre ;
– un traitement d'épreuve, par corticothérapie, antituberculeux voire par antibiotiques (cyclines ou macrolides). Cette stratégie est très discutable à l'heure de l'émergence de la résistance aux antibiotiques et ne se conçoit que dans d'exceptionnelles situations d'impasse où l'état général du patient ne permet pas l'attentisme. La documentation histologique ou bactériologique doit être toujours privilégiée.

Conclusion

Les causes de fièvre prolongée sont nombreuses et dominées par les infections, les hémopathies malignes, les médicaments et les vascularites. La clé de la démarche diagnostique est l'examen clinique exhaustif et répété qui permet la réalisation d'examens complémentaires orientés à la recherche de site à biopsier. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est très souvent nécessaire. Enfin, il faut parfois se laisser du temps d'évolution et respecter la fièvre lorsque l'ensemble des examens est négatif et que l'état général du patient est rassurant.•

A. Michon et J.-B. Arlet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? voir p. 256

POUR EN SAVOIR +

Fain O. Que faire devant une fièvre prolongée ? Rev Prat Med Gen 2011;867:647-8.

DERMATOSE BULLEUSE

touchant la peau et/ou les muqueuses externes

Dr Catherine Droitcourt[1, 2], Dr François Le Gall[3], Pr Alain Dupuy[1, 2]
1. Service de dermatologie, CHU Rennes, Rennes, France
2. Inserm CIC 1414, unité de pharmaco-épidémiologie, université de Rennes-1, Rennes, France
3. Laboratoire d'anatomo-pathologie, CHU Rennes, Rennes, France
catherine.droitcourt@chu-rennes.fr ; françois.legall@chu-rennes.fr ; alain.dupuy@chu-rennes.fr



ARGUMENTEZ les principales hypothèses diagnostiques et **JUSTIFIEZ** les examens complémentaires pertinents.

Les dermatoses bulleuses sont un groupe hétérogène de pathologies cutanées dont le pronostic parfois péjoratif est très variable en fonction de la cause. Cet item n'aborde pas les pathologies cutanées habituellement non bulleuses qui peuvent accessoirement avoir des lésions bulleuses associées ; il n'aborde que les dermatoses dont la bulle est la lésion élémentaire principale.

L'apparition d'une bulle peut être due à un défaut primaire (d'origine génétique) ou secondaire (d'origine immunologique, métabolique, enzymatique ou toxique) des systèmes de cohésion entre le derme et l'épiderme (bulle sous-épidermique) ou entre les kératinocytes de l'épiderme (bulle intra-épidermique).

Diagnostic positif

La bulle est une lésion élémentaire liquidienne en relief de plus de 5 mm, à contenu clair ou sérohématique. Les bulles peuvent concerner la peau et/ou les muqueuses (buccale, génitale, etc.).

La bulle n'est pas toujours visible compte tenu de sa fragilité notamment lorsqu'elle est liée à un clivage intra-épidermique ou localisée sur les muqueuses. Il faut savoir y penser devant les aspects cliniques suivants :

– une érosion arrondie avec une collerette épithéliale périphérique, on parle d'érosion post-bulleuse ;
– un décollement cutané lié à un frottement appuyé sur la peau saine, on parle de signe de Nikolsky. Ce signe est lié à un décollement intra-épidermique et est notamment observé dans les pemphigus et le syndrome de Lyell, qui est une toxidermie médicamenteuse grave.

Les bulles peuvent reposer sur une peau saine ou une peau lésée (notamment sur des placards érythémateux).

Diagnostic étiologique

Une fois le diagnostic de dermatose bulleuse posé, il faut s'attacher à étiqueter cette dermatose. On s'appuie sur l'interrogatoire, l'examen clinique puis les examens complémentaires orientés.

Les principales dermatoses bulleuses à évoquer en fonction de l'enfant et de l'adulte sont listées dans le **tableau 1**.

TABLEAU 1 — Principales dermatoses bulleuses de l'enfant et l'adulte

CHEZ L'ENFANT

Bulles d'origine infectieuse, notamment staphyloccocique
- impétigo bulleux
- épidermolyse bulleuse staphyloccocique

Prurigo strophulus

Phytophotodermatoses
Dermatoses bulleuses autres par agents externes

Érythème polymorphe bulleux

Dermatoses bulleuses auto-immunes
- dermatose à IgA linéaire
- dermatite herpétiforme

Mastocytose

Épidermolyses bulleuses héréditaires

Porphyries congénitales

CHEZ L'ADULTE

Dermatoses bulleuses auto-immunes
- pemphigoïde bulleuse
- pemphigus
- autres

Dermatoses bulleuses par agents externes

Impétigo bulleux compliquant une dermatose sous-jacente

Toxidermies médicamenteuses bulleuses

Érythème polymorphe bulleux

Porphyrie cutanée tardive

Ce chapitre est divisé en trois parties :

– les dermatoses bulleuses constituant une urgence diagnostique : les toxidermies médicamenteuses bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) et l'épidermolyse bulleuse staphyloccocique, plus rare chez l'adulte ;
– les dermatoses bulleuses auto-immunes, de loin les dermatoses bulleuses les plus fréquentes de l'adulte : au premier rang, la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus profond ;
– les entités à connaître et facilement identifiables : l'érythème polymorphe bulleux, la porphyrie cutanée tardive, l'impétigo, les phytophotodermatoses, autres dermatoses.

Dermatoses bulleuses dont le diagnostic est urgent

1. Toxidermies médicamenteuses bulleuses

Il s'agit du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell, ou nécrolyse épidermique toxique, et de l'érythème pigmenté fixe bulleux. Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell se différencient par la surface cutanée atteinte (plus ou moins de 10 %). Un syndrome de Stevens-Johnson peut évoluer vers un syndrome de Lyell. Elles débutent de façon brutale. Dans le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, on observe une éruption polymorphe surmontée de bulles avec un signe de Nikolsky présent associé à des lésions des muqueuses buccale, oculaire et génitale et des signes généraux marqués. Secondairement apparaît un décollement épidermique étendu laissant le derme à nu érythémateux et exsudatif (aspect dit de « linge mouillé »). L'histologie cutanée révèle un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur et un infiltrat dermique lymphocytaire modéré. Il faut rechercher un médicament inducteur. Les complications aiguës observées sont celles observées chez les grands brûlés : pertes liquidiennes avec risque de défaillance multiviscérale, infections, troubles de la thermorégulation. C'est une urgence diagnostique, et un transfert en réanimation en cas de syndrome de Lyell doit être organisé.

2. Épidermolyse bulleuse staphyloccocique

L'épidermolyse bulleuse staphyloccocique est considérée comme une forme majeure d'impétigo bulleux, caractérisée par un décollement intra-épidermique étendu (lié à l'exfoliatine A ou B sécrétée par le staphylocoque doré, toxine ciblant la desmogléine 1). Elle touche surtout les enfants. Cliniquement, on observe une fièvre élevée avec une altération de l'état général, un érythème vif suivi de bulles ou d'un vaste décollement superficiel, le signe de Nikolsky est présent. Un prélèvement bactériologique à l'écouvillon du contenu d'une bulle et d'une éventuelle porte d'entrée pour un examen direct et une mise en culture doit être réalisé. C'est une urgence thérapeutique, le patient doit être hospitalisé pour mise en route d'une antibiothérapie antistaphyloccocique.

Dermatoses bulleuses auto-immunes

Le diagnostic de dermatoses bulleuses auto-immunes repose sur l'examen clinique, la réalisation de deux biopsies cutanées pour une étude histologique et une étude en immunofluorescence directe à la recherche d'auto-anticorps anti-peau ; et la recherche d'anticorps anti-épiderme dans le sérum du patient par immunofluorescence indirecte ou ELISA (**tableau 2**). On distingue les dermatoses bulleuses auto-immunes en fonction du site de clivage :

– les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques avec perte de l'adhésion dermo-épidermique, liée à la présence d'anticorps dirigés contre une protéine de la jonction dermo-épidermique ;

Dermatose bulleuse touchant la peau et/ou les muqueuses externes

POINTS FORTS À RETENIR

- La bulle est une lésion élémentaire liquidienne de plus de 5 mm de diamètre.
Les dermatoses bulleuses regroupent des pathologies hétérogènes de gravité variable.
Chez l'enfant, l'impétigo bulleux et les phyto-photodermatoses constituent les dermatoses bulleuses les plus fréquentes. Chez l'adulte, les dermatoses bulleuses auto-immunes constituent la principale cause.

- Une dermatose bulleuse d'apparition brutale doit faire évoquer le diagnostic de toxidermie médicamenteuse et faire rechercher un médicament inducteur.

- Le diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes repose sur l'examen clinique, la biopsie cutanée pour étude histologique et immunofluorescence directe à la recherche d'anticorps dirigés contre la membrane basale ou les kératinocytes (type et lieu des dépôts d'anticorps définissent la dermatose), la recherche dans le sérum d'auto-anticorps anti-peau détectés par immunofluorescence indirecte, ELISA ou immunoblot. La pemphigoïde bulleuse est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente et touche des sujets âgés. L'atteinte des muqueuses est peu fréquente dans la pemphigoïde bulleuse alors qu'elle est souvent au premier plan dans le pemphigus profond (érosions buccales notamment).

- Le traitement de première intention dans la pemphigoïde bulleuse repose sur les dermocorticoïdes de classe très forte ; le traitement de première intention du pemphigus est le plus souvent une association de corticoïdes oraux à un autre immunosuppresseur ou du rituximab.



FIGURE 1 **Aspect clinique d'une pemphigoïde bulleuse :** bulles tendues sur base érythémateuse.

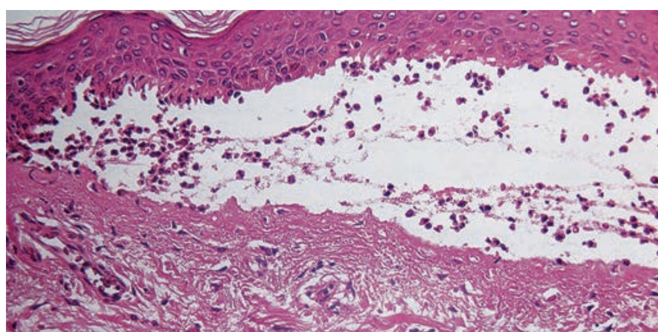


FIGURE 2 **Histologie standard d'une pemphigoïde bulleuse :** bulle sous-épidermique.

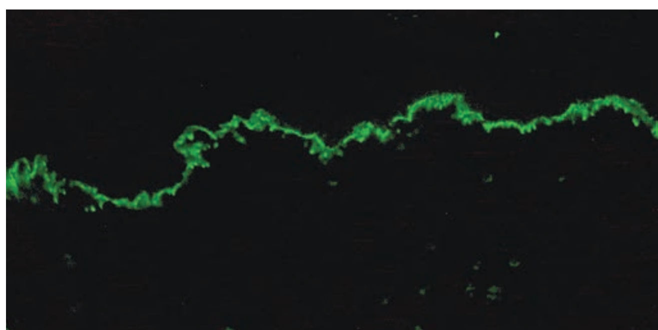


FIGURE 2 **Immunofluorescence directe d'une pemphigoïde bulleuse :** dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale épidermique.

– les dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermiques avec perte de cohésion entre les kératinocytes (acantholyse), liée à la présence d'anticorps dirigés contre les desmosomes, principales protéines de l'adhésion inter-kératinocytaire.

1. Pemphigoïde bulleuse

C'est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. C'est une forme sous-épidermique. Elle touche majoritairement des sujets âgés de plus de 75 ans, notamment atteints de maladies neurologiques dégénératives.

Les signes cliniques sont :
– un prurit intense généralisé associé à des placards eczématiformes ou urticariformes précédant très souvent l'éruption bulleuse ;
– des bulles tendues et/ou érosions post-bulleuses, le plus souvent sur des placards eczématiformes ou urticariformes sur la face de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et le tronc, globalement symétrique (**fig. 1**) ;
– une atteinte des muqueuses rare, le plus souvent buccale.

La confirmation du diagnostic nécessite :
– une biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard : bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires éosinophiles, associée à un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Un aspect histologique d'eczéma associé est possible. Il n'y a pas d'acantholyse ni de nécrose kératinocytaire (**fig. 2**) ;
– une biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la membrane basale épidermique, confirmant le diagnostic (**fig. 3**) ;
– des prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte : présence d'anticorps anti-membrane basale épidermique, présents dans 80 % des cas (leur titre n'est pas proportionnel à la sévérité de la maladie ; leur présence seule ne permet pas de poser le diagnostic) ;
· ELISA : présence d'anticorps dirigés contre BP230 (ou BPAG1) et/ou contre BP180 (ou BPAG2), constituants majeurs des hémidesmosomes (leur titre est proportionnel à la sévérité de la maladie).

Des examens sont réalisés en cas de formes atypiques et de doute diagnostique, de pratique non courante :
– prélèvement sérique pour une immunofluorescence indirecte sur peau humaine clivée par du NaCl molaire : mise en évidence d'anticorps anti-membrane basale épidermique sur le toit (ou versant épidermique) de la bulle ;
– prélèvements sériques pour examen en immunoblot pour mise en évidence d'anticorps dirigés contre BP230 (ou BPAG1) et/ou contre BP180 (ou BPAG2) ;
– biopsie cutanée d'une bulle pour une immunofluorescence directe sur peau préalablement clivée au NaCL : mise en évidence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG sur le versant épidermique de la bulle ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen en microscopie électronique directe.

L'hémogramme montre une hyperéosinophilie fréquente habituellement inférieure à 1,5 g/L.

Le pronostic est sévère car elle touche des sujets âgés avec d'importantes comorbidités neurologiques, cardiovasculaires et métaboliques, rendant la prise en charge thérapeutique parfois complexe.

Le traitement vise à contrôler la maladie bulleuse avec des traitements prenant en compte le terrain sous-jacent. Il comporte :

TABLEAU 2

Diagnostic différentiel des dermatoses bulleuses

Maladies	Terrain	Présentation clinique classique	Atteinte des muqueuses	Signes cliniques associés	Diagnostic
Pemphigoïde bulleuse	▮ Sujets âgés de plus de 75 ans ▮ Maladies neurologiques dégénératives	▮ Bulles tendues sur des placards eczématiformes ou urticariformes ▮ Face de flexion des membres ▮ Face antéro-interne des cuisses ▮ Tronc	▮ Rare ▮ Le plus souvent buccale	▮ Dermatose eczématiforme ou urticariforme prurigineuse pré-bulleuse ▮ Prurit	▮ Histologie : bulle sous-épidermique ▮ IFD : présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la membrane basale signant le diagnostic ▮ Autoanticorps anti-peau (IFI, Elisa : BPAG1 et/ou 2)
Pemphigus profond	▮ Adultes	▮ Érosions post-bulleuses douloureuses sur peau saine	▮ Oui ▮ Peut précéder de plusieurs semaines ou mois l'éruption cutanée ▮ Buccale, génitale, oculaire	▮ Signe de Nikolsky	▮ Histologie : acantholyse avec clivage intraépidermique suprabasal ▮ IFD : présence de dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes donnant un aspect en « filet » ou en « résille » ▮ Autoanticorps anti-peau (IFI, Elisa : desmogléine 1 et/ou desmogléine 3)
Pemphigus superficiel	▮ Adultes ▮ Origine brésilienne ou tunisienne (pemphigus foliacé endémique)	▮ Érosions surmontées de squames et de croûtes des zones séborrhéiques (p. séborrhéique) ▮ Lésions plus diffuses (p. foliacé)	▮ Non	▮ Signe de Nikolsky	▮ Histologie : acantholyse avec clivage intraépidermique dans la couche granuleuse ▮ IFD : présence de dépôts d'IgG et de C3 donnant un aspect en « filet » ou en « résille » ▮ Autoanticorps anti-peau (IFI, Elisa : desmogléine 1)

TABLEAU 2

Diagnostic différentiel des dermatoses bulleuses (suite)

Maladies	Terrain	Présentation clinique classique	Atteinte des muqueuses	Signes cliniques associés	Diagnostic
Pemphigoïde cicatricielle	▮ Sujets âgés de plus de 65 ans	▮ Bulles de localisation céphalique ▮ Atteinte cutanée dans 25 % des cas	▮ Oui au premier ▮ Atteinte oculaire avec risque de cécité ▮ Atteinte buccale, génitale, ORL, œsophagienne et anale	▮ Évolution cicatricielle synéchiante	▮ Histologie : bulle sous-épidermique ▮ IFD : présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG et/ou d'IgA le long de la membrane basale ▮ Autoanticorps anti-peau présents de façon inconstante 20 % (IFI, Elisa : BPAG2)
Pemphigoïde de la grossesse	▮ 1er, 2e ou 3e trimestre de grossesse ▮ Résolution médiane en post-partum de 16 semaines	▮ Dermatose eczématiforme ou urticariforme péri-ombilicale ▮ Bulles inconstantes	▮ Oui ▮ Rare ▮ Buccale	▮ Prurit	▮ Histologie : idem PB ou PC ▮ IFD : dépôts linéaires de C3 parfois d'IgG le long de la membrane basale ▮ Autoanticorps : Elisa, dirigés contre BPAG2
Dermatose à IgA linéaire	▮ Enfants, adolescents, adultes jeunes ▮ Médicaments inducteurs (vancomycine, pénicilline, IEC, AINS)	▮ Bulles et vésicules parfois disposées en « rosette » des membres, du tronc	▮ Oui ▮ Rare 20-30% ▮ Buccale, oculaire		▮ Histologie : bulle sous-épidermique, micro-abcès de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques ▮ IFD/ dépôts linéaires d'IgA+/- C3 le long de la membrane basale
Dermatite herpétiforme	▮ Adultes jeunes ou d'âge moyen ▮ Association fréquente à une entéropathie au gluten	▮ Dermatose érythémateuse prurigineuse avec des vésicules et des bulles de disposition herpétiforme ▮ Face d'extension des membres, atteinte palmaire	▮ Oui ▮ Rare	▮ Prurit précédant l'éruption ▮ Signes digestifs 15 à 20%	▮ Histologie : micro-abcès au sommet des papilles avec ébauche de bulle sous-épidermique ▮ IFD : dépôts granuleux d'IgA ± C3 au sommet des papilles dermiques ▮ Anticorps IgA anti-endomysium (IFI) anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire (Elisa)

IFD : immunofluorescence directe ; PB : pemphigoïde bulleuse; PC : pemphigoïde cicatricielle.

– une prise en charge non spécifique :
· des soins cutanés locaux consistant en des bains thérapeutiques quotidiens, perçage des bulles, recouvrement des bulles après application des dermocorticoïdes par des pansements gras type tulle ;
· prise en charge nutritionnelle ;
– une prise en charge spécifique : il repose sur les dermocorticoïdes de classe forte en première intention :
· pemphigoïde bulleuse paucibulleuse (moins de 10 bulles quotidiennes).
Traitement d'attaque : application de propionate de clobétasol (Dermoval® crème) 20 g/j sur tout le corps sauf le visage, à poursuivre pendant 15 jours après la disparition des bulles. Puis traitement d'entretien : application de propionate de clobétasol 20 g/j sur tout le corps sauf le visage pendant 1 mois, puis tous les 2 jours pendant le 2e mois, puis 2 fois par semaine pendant le 3e mois, puis 1 fois par semaine pendant le 4e mois, puis arrêt (risque de rechutes plus importantes) ou poursuite encore 1 fois par semaine pendant 8 mois ;
· pemphigoïde bulleuse multibulleuse (plus de 10 bulles quotidiennes).
Traitement d'attaque : application de propionate de clobétasol (Dermoval® crème) 30 g/j sur tout le corps sauf le visage, à poursuivre pendant 15 jours après la disparition des bulles. Puis traitement d'entretien : application de propionate de clobétasol 30 g/j sur tout le corps sauf le visage pendant 1 mois, puis tous les 2 jours pendant le 2e mois, puis 2 fois par semaine pendant le 3e mois, puis 1 fois par semaine pendant le 4e mois, puis arrêt (risque de rechutes plus importantes) ou poursuite encore 1 fois par semaine pendant 8 mois ;
· pemphigoïde bulleuse corticodépendante ou corticorésistante ou traitement local impossible, traitement de 2e ligne : méthotrexate sous la forme sous-cutanée 7,5 à 12,5 mg par semaine (attention à la fonction rénale et au taux d'albuminémie chez les sujets âgés) ou azathioprine (Imurel) ou mycophénolate mofétil (Cellcept) ou tétracyclines.

2. Pemphigus auto-immun

Le pemphigus auto-immun est une dermatose bulleuse auto-immune intra-épidermique, caractérisée par des anticorps dirigés contre des protéines transmembranaires constitutives des desmosomes, les desmogléines 1 et 3. Les desmosomes assurent la cohésion de l'épiderme, en permettant l'adhésion interkératinocytaire.

Il existe 3 grandes formes de pemphigus :
– le pemphigus profond (ou vulgaire) caractérisé cliniquement par une atteinte des muqueuses et histologiquement par un clivage intra-épidermique suprabasal ;
– le pemphigus superficiel caractérisé cliniquement par l'absence d'atteinte des muqueuses et histologiquement par un clivage intra-épidermique dans la couche granuleuse ;
– le pemphigus paranéoplasique, exceptionnel et associé notamment à des hémopathies malignes.

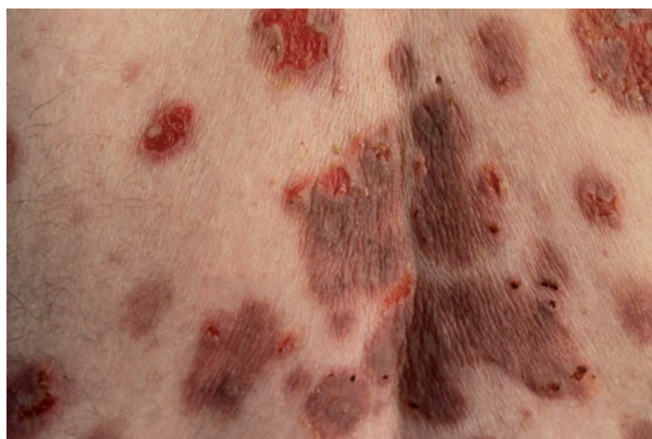


FIGURE 4 **Aspect clinique d'un pemphigus :** lésions érosives post-bulleuses avec collerette épidermique.

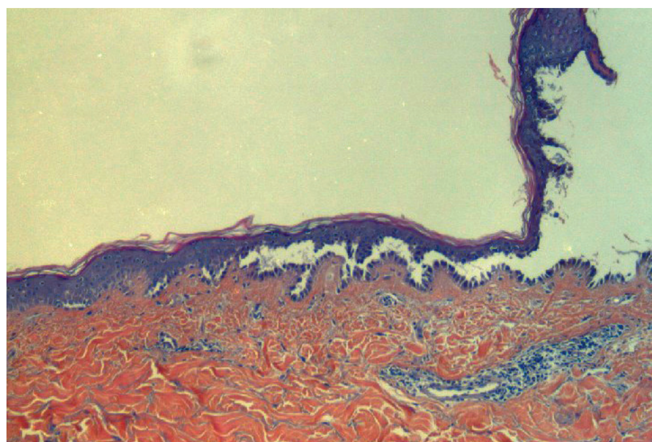


FIGURE 5 **Histologie standard d'un pemphigus profond :** acantholyse avec clivage intra-épidermique suprabasal.

Le pemphigus profond : les signes cliniques sont :
– atteinte des muqueuses, précédant de plusieurs semaines ou plusieurs mois l'atteinte cutanée bulleuse, caractérisée par des érosions douloureuses et persistantes. La muqueuse buccale est le plus souvent atteinte avec parfois une gêne à l'alimentation, puis les atteintes génitales et oculaires. Les atteintes œsophagiennes et anorectales sont également possibles ;
– atteinte cutanée, caractérisée par des bulles flasques rarement visibles, laissant place à des érosions douloureuses avec collerette desquamative sur peau saine (**fig. 4**). Les lésions sont soit localisées, soit généralisées, avec une prédominance sur les zones d'appui et l'extrémité céphalique ;
– prurit habituellement non présent ;
– signe de Nikolsky présent en peau péribulleuse ou saine.
La confirmation du diagnostic requiert :

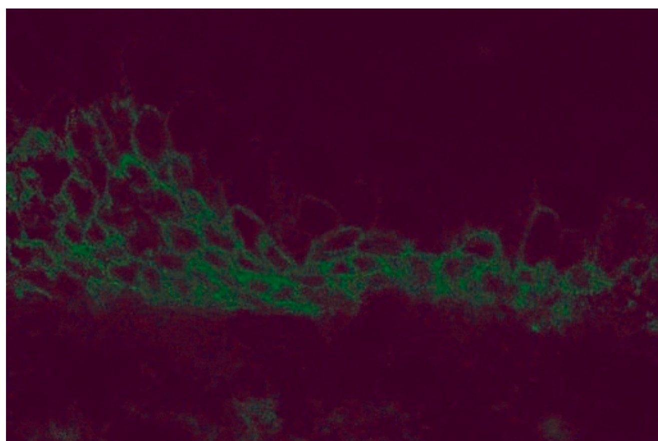


FIGURE 6 **Immunofluorescence directe d’un pemphigus :** dépôt en « résille » interkératinocytaire d’IgG.

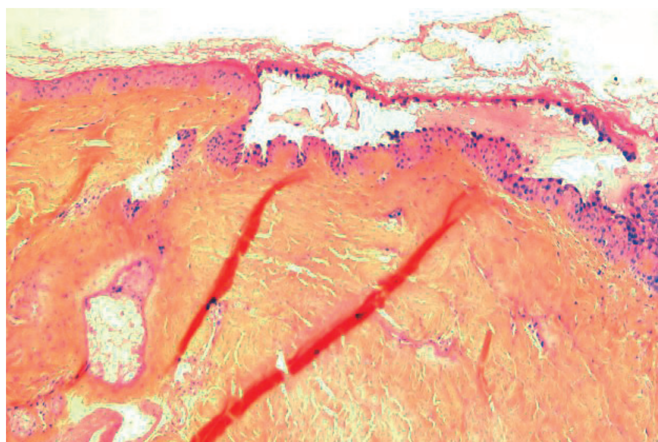


FIGURE 7 **Histologie standard d’un pemphigus superficiel :** clivage intra-épidermique dans la couche granuleuse.

– biopsie cutanée d’une bulle pour un examen histologique standard : acantholyse avec clivage intra-épidermique suprabasal (**fig. 5**)
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d’immunofluorescence directe : présence de dépôts d’IgG et de C3 à la surface des kératinocytes donnant un aspect en « filet » ou en « résille » (**fig. 6**) ;
– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale ou sur œsophage de rat ou sur œsophage de singe : présence d’anticorps anti-substance intercellulaire épidermique, présents dans 80 % des cas (leur titre est proportionnel à la sévérité de la maladie) ;
· ELISA : présence d’anticorps dirigés contre la desmogléine 1 et/ou la desmogléine 3, présents dans 90 % des cas (leur titre est proportionnel à la sévérité de la maladie) ;
– examens réalisés en cas de formes atypiques et de doute diagnostique, de pratique non courante :
· immunoblot : présence d’anticorps dirigés contre la desmogléine 1 et/ou la desmogléine 3.

Le pemphigus superficiel : il existe 2 sous-types : le pemphigus séborrhéique et le pemphigus foliacé sporadique ou endémique (pemphigus brésilien, pemphigus tunisien).

Les signes cliniques sont :
– lésions bulleuses rarement visibles, lésions post-bulleuses à type d’érosions surmontées de squames et de croûtes des zones séborrhéiques (région thoracique antérieure, extrémité céphalique, espace inter-scapulaire) pour le pemphigus séborrhéique ou de topographie plus diffuse pour le pemphigus foliacé sporadique ou endémique ;
– absence d’atteinte des muqueuses ;
– signe de Nikolsky présent en peau péribulleuse ou saine.

La confirmation du diagnostic se fait par :
– biopsie cutanée d’une bulle pour un examen histologique standard : acantholyse avec clivage intra-épidermique dans la couche granuleuse (**fig. 7**) ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d’immunofluorescence directe : présence de dépôts d’IgG et de C3 à la surface des kératinocytes donnant un aspect en « filet » ou en « résille », signant le diagnostic ;
– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale ou sur œsophage de rat ou sur œsophage de singe : présence d’anticorps anti-substance intercellulaire épidermique ou contre la membrane des kératinocytes, présents dans 80 % des cas (leur titre est proportionnel à la sévérité de la maladie) ;
· ELISA : présence d’anticorps dirigés contre la desmogléine 1, présents dans 90 % des cas (leur titre est proportionnel à la sévérité de la maladie) ;
– examens réalisés en cas de formes atypiques et de doute diagnostique, de pratique non courante :
· immunoblot : présence d’anticorps dirigés contre la desmogléine 1.

Le pemphigus paranéoplasique est très rare. Il faut y penser devant un contexte de prolifération maligne, notamment de lymphome non hodgkinien, de thymome et de maladie de Castelman.

Les signes cliniques sont :
– atteinte muqueuse souvent inititale, plurifocale ;
– atteinte cutanée polymorphe.

La confirmation du diagnostic nécessite :
– biopsie cutanée d’une bulle pour un examen histologique standard : acantholyse avec clivage intra-épidermique suprabasal et/ou dans la couche granuleuse ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d’immunofluorescence directe : présence de dépôts d’IgG et de C3 à la surface des kératinocytes donnant un aspect en « filet » ou en « résille » et de dépôts linéaires d’IgG et/ou C3 le long de la membrane basale, très évocateur du diagnostic

– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte sur vessie de rat ;
· immunoblot : présence d'anticorps dirigés contre différentes cibles antigéniques.

Le traitement des pemphigus va dépendre de la sévérité initiale du pemphigus. Il est souvent nécessaire d'hospitaliser les patients pour mettre en route le traitement adapté. Le traitement associé aux traitements immunosuppresseurs inclut la prise en charge nutritionnelle, la recherche de contre-indication aux immunosuppresseurs, la recherche de comorbidités, les mesures associées aux traitements immunosuppresseurs (notamment les corticoïdes oraux) et les soins locaux cutanés et des muqueuses.

En cas de pemphigus modéré : pemphigus superficiel peu étendu (lésions cutanées < 5 % de surface corporelle) et pemphigus profond avec atteinte buccale isolée peu étendue et lésions cutanées modérées (< 5 %) :
– dapsone (seulement pour le pemphigus superficiel) ou ;
– dermocorticoïdes de classe très forte ou ;
– protocole de Lever faible : 1re année : azathiporine ou mycophénolate mofétil plus corticothérapie générale 40 mg un jour sur deux ; 2e année : azathiporine ou mycophénolate mofétil plus corticothérapie générale en décroissance jusqu'à arrêt ; 3e année : azathioprine ou mycophénolate mofétil, diminution progressive de dose puis arrêt ou ;
– corticothérapie générale à 1 mg/kg/j.

En cas de pemphigus étendu et sévère (lésions cutanées > 5 % de la surface corporelle ou atteinte muqueuse plurifocale) :
– corticothérapie générale à 1 à 1,5 mg/kg/j seule ou ;
– corticothérapie générale à 1 à 1,5 mg/kg/j plus un immunosuppresseur type azathioprine ou mycophénolate mofétil ou méthotrexate ou ;
– rituximab (Mabthera) 2 perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle.

3. Autres dermatoses bulleuses auto-immunes

La pemphigoïde cicatricielle est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique qui touche également majoritairement des sujets âgés de plus de 65 ans (un peu moins âgés que dans la pemphigoïde bulleuse). Elle s'oppose à la pemphigoïde bulleuse, par une atteinte muqueuse au premier plan et une atteinte cutanée plus rare. Le diagnostic est complexe.

Les signes cliniques associent :
– atteinte muqueuse à type de bulles et surtout d'érosions muqueuses post-bulleuses au premier plan, notamment des muqueuses oculaire et buccale. Atteinte possible des muqueuses génitale, anale, ORL et œsophagienne ;
– atteinte cutanée présente chez environ 25 % des malades, avec des bulles de localisation préférentielle cervicale et céphalique ;
– évolution cicatricielle synéchiante faisant toute la gravité de la maladie avec risque de cécité

La confirmation du diagnostic requiert :
– biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard : identique à celle de la pemphigoïde bulleuse ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG et/ou d'IgA le long de la membrane basale épidermique, confirmant le diagnostic ;
– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte : présence d'anticorps anti-membrane basale épidermique dans environ 20 % des pemphigoïdes cicatricielles ;
· ELISA : présence d'anticorps dirigés contre BP180 (ou BPAG2), détectés également de façon inconstante ;
– examens réalisés en cas de formes atypiques et de doute diagnostique, de pratique non courante :
· immunofluorescence indirecte sur peau humaine clivée par du NaCl molaire : mise en évidence d'anticorps anti-membrane basale épidermique sur le toit (ou versant épidermique) ou le plancher (ou versant dermique) de la bulle ou les deux ;
· biopsie cutanée d'une bulle pour une immunofluorescence directe sur peau préalablement clivée au NaCL : mise en évidence de dépôts linéaires de C3 et/ou IgA et/ou d'IgG sur le versant épidermique ou dermique de la bulle ou les deux ;
· prélèvements sériques pour examen en immunoblot pour mise en évidence d'anticorps dirigés contre BP180 (ou BPAG2) ;
· biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen en microscopie électronique directe.

La prise en charge des patients atteints de pemphigoïde cicatricielle est multidisciplinaire : dermatologique, ophtalmologique, ORL et stomatologique en fonction des atteintes.

Le traitement consiste en :
– mesures associées :
· soins locaux des bulles cutanées si présentes, identiques à ceux de la pemphigoïde bulleuse ;
· traitements locaux de l'atteinte buccale : si douleurs importantes, gel anesthésique sur les érosions, bains de bouche avec de la prednisolone effervescente ou application de clobétasol en gel ou en préparation sur les érosions ;
· traitements locaux de l'atteinte oculaire : prise en charge du syndrome sec constant par l'application pluriquotidienne de films lacrymaux, lutter contre l'irritation due aux cils avec ablation des cils frotteurs, lutter contre les complications infectieuses avec l'usage de collyre antiseptique et antibiotique, collyres anti-inflammatoires (corticoïdes, ciclosporine) si inflammation locale importante ;
· traitements des autres muqueuses si atteintes ;
· prise en charge nutritionnelle, antalgique, gestion des effets secondaires des immunosuppresseurs ;
– traitement immunosuppresseur : le traitement immunosuppresseur systémique va dépendre de la sévérité de l'atteinte notamment oculaire. La dapsone est le traitement de base de première intention ; en fonction de la sévérité de l'atteinte muqueuse, elle sera associée à un autre immunosuppresseur : mycophénolate mofétil, cyclophosphamide en bolus, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou rituximab.

Le patient doit être éduqué pour consulter en urgences en cas de poussée oculaire.

La pemphigoïde de la grossesse (ou pemphigoïde gestationis) est une forme très rare de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique touchant les femmes enceintes. Elle peut débuter au 1er, 2e ou 3e trimestre de grossesse. Le pronostic de cette pemphigoïde est bon en post-partum, avec une durée médiane de résolution de 16 semaines après l'accouchement.

Les signes cliniques sont :
– dermatose eczématiforme ou urticariforme prurigineuse débutant classiquement en région péri-ombilicale, avec extension possible à l'ensemble du tronc et aux membres ;
– apparition inconstante de lésions bulleuses (60 % des cas) ;
– atteinte des muqueuses rare, principalement la muqueuse buccale dans moins de 20 % des cas.

La confirmation du diagnostic nécessite :
– biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard : bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires éosinophiles, associée à un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Aspect histologique d'eczéma associé possible. Pas d'acantholyse ni de nécrose kératinocytaire ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : présence de dépôts linéaires de C3 et parfois d'IgG le long de la membrane basale épidermique, confirmant le diagnostic ;
– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· ELISA : présence d'anticorps dirigés contre BP180 (ou BPAG2).

Le pronostic maternel est bon, avec guérison en post-partum en quelques semaines ou quelques mois. Il faut prévenir la patiente du risque de récidives lors des prochaines grossesses. Il faut éviter en post-partum la mise en place d'une contraception œstroprogestative qui peut favoriser les récidives de la pemphigoïde.

La pemphigoïde de la grossesse n'est pas un facteur de risque de mort fœtale in utero ou de malformation fœtale. En revanche, elle est un facteur de risque, d'autant plus qu'elle survient précocement dans la grossesse, de prématurité, d'hypotrophie et de petit poids pour l'âge gestationnel. Des éruptions bulleuses transitoires et rapidement résolutives ont été décrites chez le nouveau-né.

Le traitement fait appel aux dermocorticoïdes de classe très forte (propionate de clobétasol crème) avec un schéma court de 4 mois identique à celui de la pemphigoïde bulleuse.

La dermatose à IgA linéaire : c'est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique. Elle touche les enfants et les adultes. Chez l'adulte, la dermatose survient habituellement entre 20 et 50 ans. La dermatose à IgA linéaire peut être induite par des médicaments dont la prise doit être systématiquement recherchée. Les médicaments les plus inducteurs sont les antibiotiques (vancomycine++, pénicilline), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (piroxicam, naproxène), les antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne) et les statines.

Les signes cliniques sont :
– bulles et vésicules parfois disposées en « rosette » des membres, du tronc et parfois du visage ;
– atteinte muqueuse (buccale, oculaire…) dans 30 % des cas.

La confirmation du diagnostic requiert :
– biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard : bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires éosinophiles, associée à un infiltrat de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Présence parfois de micro-abcès de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques comme ceux visibles dans la dermatite herpétiforme ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : présence de dépôts linéaires d'IgA ± C3 le long de la membrane basale épidermique, confirmant le diagnostic ;
– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte : présence d'anticorps anti-membrane basale épidermique de façon inconstante et à des taux faibles.

Les formes de dermatose à IgA linéaire induite par un médicament sont de très bon pronostic et guérissent à l'arrêt du traitement.

Dans les autres formes, le traitement consiste en des soins locaux cutanées et muqueux si besoin (identiques à ceux des pemphigoïdes) et l'introduction d'un traitement par dapsone (Disulone), traitement de référence de première intention.

La dermatite herpétiforme : c'est une forme rare de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique touchant les adultes jeunes et d'âge moyen, caractérisée par une association fréquente à une entéropathie au gluten (maladie cœliaque).

Les signes cliniques sont :
– prurit assez intense pouvant précédé l'éruption ;
– dermatose érythémateuse prurigineuse avec des vésicules et des bulles regroupées en médaillon ou anneau dites de disposition herpétiforme ;
– topographie des lésions habituellement symétrique sur les faces d'extension des membres (coudes, genoux) et les fesses ; atteinte palmaire assez fréquente ;
– atteinte des muqueuses rare essentiellement buccale ;
– signes digestifs en faveur d'une maladie cœliaque (signes présents dans 15 à 20 % des cas) à type de troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), douleur abdominale, amaigrissement.

La confirmation du diagnostic nécessite :
– biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard : infiltrat dermique superficiel constitué de polynucléaires neutrophiles et de quelques polynucléaires éosinophiles réalisant typiquement des micro-abcès au sommet des papilles avec ébauche de bulle sous-épidermique ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : présence de dépôts granuleux d'IgA ± C3 au sommet des papilles dermiques ;

– prélèvements sériques pour examens sérologiques :
· immunofluorescence indirecte : absence d'anticorps anti-membrane basale épidermique ;
· immunofluorescence indirecte pour recherche d'anticorps IgA anti-endomysium positive ;
· ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) : recherche d'anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire positive ;
– endoscopie digestive haute systématique avec biopsie duodénale à la recherche d'une atrophie villositaire et d'un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial (signant le diagnostic d'entérophathie au gluten) ;
– recherche de signes biologiques de malabsorption.

Le traitement nécessite des mesures associées (des dermocorticoïdes de classe forte à très forte peuvent être prescrits pour soulager le prurit) et un traitement médicamenteux : la dapsone est efficace uniquement sur les signes cutanés.

Le régime sans gluten s'entend uniquement en cas d'atteinte digestive associée, efficace sur les signes cutanés et digestifs, il est contraignant et doit être poursuivi à vie.

L'épidermolyse bulleuse acquise : c'est une forme exceptionnelle de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique touchant l'adulte plutôt jeune. Elle peut être associée à des maladies inflammatoires intestinales.

Les signes cliniques sont :
– bulles ou fragilité cutanée sur les zones de frottement et les extrémités, laissant place à des atrophies cutanées cicatricielles et des grains de milium ;
– atteinte des muqueuses multiples possible.

La confirmation du diagnostic nécessite :
– biopsie cutanée d'une bulle pour un examen histologique standard et de la peau péribulleuse pour un examen d'immunofluorescence directe : résultats non spécifiques identiques à ceux retrouvés dans la pemphigoïde bulleuse ou cicatricielle ;
– immunofluorescence indirecte sur peau humaine clivée par du NaCl molaire : mise en évidence d'anticorps anti-membrane basale épidermique sur le plancher (ou versant dermique) de la bulle, très évocateur du diagnostic ;
– biopsie cutanée de la peau péribulleuse pour un examen en microscopie électronique directe, indispensable dans ces formes exceptionnelles ;
– prélèvements sériques pour examen en immunoblot pour mise en évidence d'anticorps dirigés contre une bande à 290 kDa correspondant au collagène VII.

L'épidermolyse bulleuse acquise est une dermatose bulleuse auto-immune très difficile à traiter et à contrôler pouvant nécessiter le recours à différents immunosuppresseurs.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

CAS CLINIQUE

Une femme de 83 ans vivant en maison de retraite se plaint d'une dermatose prurigineuse évolutive depuis quelques semaines et résistant à l'application de multiples « crèmes ». Cette patiente présente des troubles cognitifs débutants, elle est diabétique et insuffisante cardiaque. À l'examen clinique, vous observez des lésions bulleuses tendues des faces internes des cuisses et de l'abdomen (une vingtaine au total) et une dermatose eczématiforme du dos.

QUESTION N° 1

Quel diagnostic évoquez-vous chez cette patiente ?

QUESTION N° 2

Quelles données de l'examen clinique ont-elle été omises ?

QUESTION N° 3

Quels examens paracliniques proposez-vous de première intention pour confirmer le diagnostic ?

QUESTION N° 4

Compte tenu du terrain de la patiente, quel traitement proposez-vous de première intention et quelles mesures complémentaires instaurez-vous ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur **www.larevuedupraticien.fr** onglet **ESPACE ÉTUDIANTS** puis **QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER ?**

OK

Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur **www.etudiants.larevuedupraticien.fr**

Quelques entités à connaître ou facilement identifiables

1. Érythème polymorphe bulleux

Il fait classiquement suite à une infection herpétique (le plus souvent récurrence labiale herpétique) ; d'autres infections associées à l'érythème polymorphe ont été décrites, entre autres les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniæ*. Il survient classiquement chez l'enfant et l'adulte jeune. Cette dermatose survient assez brutalement. On observe des lésions en cocardes ou en cible avec un centre bulleux, de disposition acrale ; des lésions des muqueuses buccales, et/ou oculaires, et/ou génitales peuvent être associées. La guérison spontanée est obtenue en 2 à 4 semaines.

2. Porphyrie cutanée tardive

La porphyrie cutanée tardive est la plus fréquente des porphyries, caractérisées par un trouble métabolique survenant dans la biosynthèse de l'hème. Cliniquement, on note des bulles sur les zones découvertes d'évolution cicatricielle (grains de milium), une hyperpilosité et une hyperpigmentation des zones malaires, une fragilité cutanée (**fig. 8**).

Le diagnostic est confirmé par un taux élevé d'uroporphyrine dans les urines.



FIGURE 8 **Aspect clinique d'une porphyrie cutanée tardive :** bulles, grains de milium, fragilité cutanée.

3. Phyto-photodermatoses et autres dermatoses bulleuses par agents externes

Il s'agit d'une réaction phototoxique aux plantes se manifestant par des lésions figurées d'eczéma et des bulles sur les zones de contact avec les plantes après une exposition au soleil.

Les bulles peuvent également être observées lors d'un érythème solaire, d'un traumatisme (frottements itératifs). Elles peuvent être également dues à des agents chimiques (dermatite caustique, piqûres d'insectes).

4. Bulles d'origine infectieuse, notamment d'origine staphyloccocique

Elles sont le plus souvent observées chez les enfants. L'impétigo bulleux est d'origine staphylococcique ; le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A n'est pas responsable d'impétigo bulleux mais croûteux. Le staphylocoque doré sécrète des toxines : les exfoliatines A et B dirigées contre la desmogléine 1, responsable d'un décollement intra-épidermique sous cornée dans la couche granuleuse, expliquant le caractère bulleux de l'infection cutanée. L'impétigo bulleux consiste en des lésions bulleuses fragiles ou en des érosions post-bulleuses arrondies ou polycycliques du visage, du tronc ou des membres (en particulier les plis). Il faut rechercher une porte d'entrée cutanée. L'impétigo peut compliquer chez l'enfant une dermatite atopique ou une varicelle. Chez l'adulte, l'impétigo survient sur dermatose sous-jacente.

L'épidermolyse bulleuse staphyloccocique est de plus en plus considérée comme une forme majeure d'impétigo bulleux, caractérisée par un décollement intra-épidermique étendu.

Un prélèvement bactériologique à l'écouvillon du contenu d'une bulle et de la porte d'entrée pour un examen direct et une mise en culture doit être réalisé.

5. Épidermolyses bulleuses héréditaires

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies génétiques dont la gravité est très variable d'une forme à l'autre. Elles sont dues à des mutations de gènes codant pour des protéines du système d'ancrage de la peau. Le diagnostic est évoqué en période néonatale ou dans les premiers mois de vie. Il faut rechercher les antécédents familiaux et réaliser un arbre généalogique. On réalise une biopsie cutanée pour une étude en microscopie électronique afin de déterminer le niveau de clivage. L'identification de la mutation sur prélèvement sanguin est possible dans certaines formes.

Diagnostic différentiel

La bulle se différencie de la vésicule par sa taille (< 5 mm) et de la pustule par son contenu (d'emblée purulent). Certaines dermatoses classiquement vésiculeuses peuvent être bulleuses par coalescence de vésicules : l'eczéma, l'herpès, la varicelle et le zona.

Les lésions post-bulleuses des muqueuses doivent être différenciées des érosions et ulcérations primitives.

D'autres dermatoses peuvent avoir des bulles, mais la bulle n'est pas la lésion élémentaire classique : l'érysipèle bulleux, le lupus bulleux, l'amylose, la gale, etc.•

C. Droitcourt déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Pfizer, Abbvie et Actelion.
F. Le Gall, A. Dupuy déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

POUR EN SAVOIR +

Dermatoses bulleuses auto-immunes. PNDS (2011).

Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). PNDS (2010).

Quand les accidents se multipliaient à bord des chalutiers et des thoniers

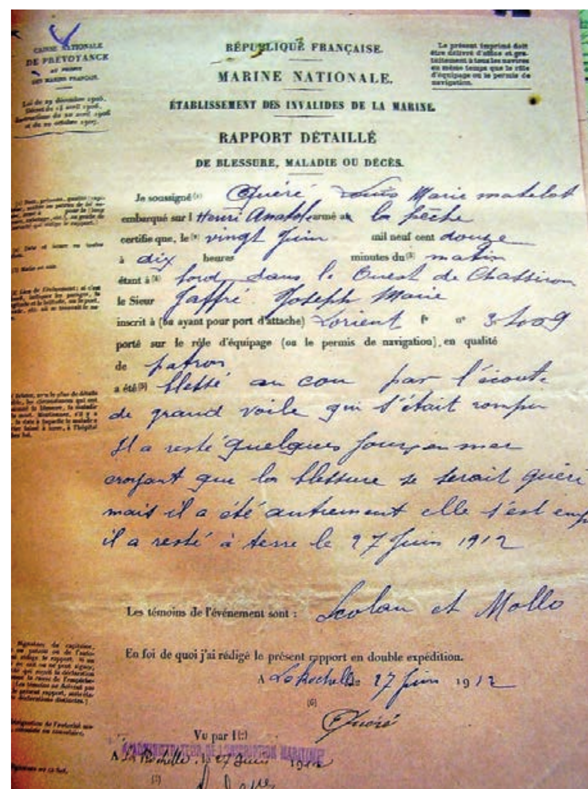
L'analyse de plus de 150 rapports d'accidents survenus en mer de 1867 à 1937 sur des chalutiers et thoniers de Groix et Port-Louis montre combien la pêche professionnelle en haute mer, indépendamment même des naufrages, était et demeure une activité à très haut risque.

par **Michel Perrin**

On peut consulter dans les dépôts d'archives du Service historique de la Défense (SHD) département Marine de très nombreux rapports relatant des accidents survenus en mer.

Ces rapports de mer relatent, de façon générale, tout événement inhabituel concernant le navire, les personnes à bord ou la cargaison. Les faits doivent être consignés par le maître à bord ou, à défaut, leur second. L'écrit rend compte en termes précis et objectifs du déroulement de l'événement extraordinaire, mentionne les indications météorologiques et nautiques d'usage, les pertes ou accidents affectant l'équipage, les dommages éventuels subis et se conclut par l'affirmation du caractère sincère et véritable de l'écrit.[1] Ce dernier est annexé au rôle.

Le rôle d'équipage, délivré par l'Inscription maritime (devenue Administration des affaires maritimes puis Délégation à la mer et au littoral, sise dans chaque port et dépendant de la Direction départementale des territoires et de la mer), est un titre obligatoire pour les navires qui pratiquent la navigation maritime de commerce, de pêche ou de plaisance et dont l'équipage est composé de marins professionnels. Il permet de contrôler l'application de la réglementation relative à l'exercice de la profession de marin, à la composition de l'équipage et au navire. Il permet aussi d'enregistrer les services des marins et de déterminer leurs droits sociaux. Il est valable pour une année et renouvelable automatiquement. Le rôle d'équipage à bord du navire se compose de divers documents retraçant les faits survenus dans l'année.



CAISSE NATIONALE DE PRÉVOYANCE AU PROFIT DES MARINS FRANÇAIS

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE.

MARINE NATIONALE.

ÉTABLISSEMENT DES INVALIDES DE LA MARINE.

RAPPORT DÉTAILLÉ

DE BLESSURE, MALADIE OU DÉCÈS.

Le présent imprimé doit être délivré d'office et gratuitement à tous les navires en même temps que le rôle d'équipage ou le permis de navigation.

Je soussigné Quéré Louis Marie matelot
embarqué sur l Henri Anatole armé à la pêche
certifie que, le vingt Juin mil neuf cent douze
à dix heures minutes du matin
étant à ... dans le Ouest de Chassiron
le Sieur Jaffré Joseph Marie
inscrit à (ou ayant pour port d'attache) Lorient f° n° 3409
porté sur le rôle d'équipage (ou le permis de navigation), en qualité
de patron
a été blessé au cou par l'écoute
de grand voile qui s'était rompu
Il a resté quelques jours en mer
croyant que la blessure se serait guéri
mais il a été autrement elle s'est ...
il a resté à terre le 27 Juin 1912

Les témoins de l'événement sont : Scolan et Mollo

En foi de quoi j'ai rédigé le présent rapport en double expédition.

A La Rochelle 27 Juin 1912

Quéré

Vu par l'Administrateur de l'Inscription maritime

A La Rochelle, le 27 Juin 1912

▲ Rapport de mer du matelot Quéré, dundée *Henri Anatole*. Cliché Michel Perrin (Registre des rôles d'armement du préposat de Port-Louis, année 1912, SHD Lorient).

Les représentants de l'administration maritime dans chaque port archivent les rôles par années et remettent le double des registres au commissaire responsable du quartier.

* 56270 Ploemeur, France ; michel-perrin3@wanadoo.fr

▼ Rôle de l'équipage du dundée *Saint Paul*. Cliché. Michel Perrin (Registre des rôles d'armement du préposat de Groix, année 1937, SHD Lorient).

À Groix et à Port-Louis

L'antenne de Lorient du SHD possède des collections relativement complètes des accidents de mer déclarés à Groix et à Port-Louis.

Nous avons pu collecter dans ces registres 157 rapports d'accident : 145 concernent des dundées[a] chalutiers et thoniers armés à Port-Louis, 12 relatent des incidents ou des pertes survenus sur des unités de Groix.

Les blessures, les piqûres et leurs conséquences naturelles, les panaris, font le plus fréquemment l'objet des rapports. Sous réserve d'inventaire, les parages de l'île d'Yeu ressortent comme les plus accidentogènes. Il apparaît aussi que le nombre d'accidents ou d'incidents varie fortement selon les années ; 1927, 1928 et 1929 ressortent de l'ensemble.

Ces incidents ou accidents se produisent le plus fréquemment en mars, avril, juillet et août, ce qui correspond effectivement à des périodes très actives de la pêche au thon, dont la campagne se déroule de fin juin à fin octobre, du golfe de Gascogne au sud de l'Irlande, et de la pêche au chalut à perche, dite aussi drague d'hiver, bien qu'elle dure de l'automne à la fin du printemps, surtout pratiquée entre La Rochelle et Les Sables d'Olonne.

Il apparaît également que l'heure la plus propice aux incidents ou accidents se situerait en milieu de matinée ; 17 rapports mentionnent en effet 10 heures, quand 9 font directement allusion à 8 heures ou 11 heures du matin.

Existe-t-il une corrélation entre le genre de pêche pratiqué, chalutage ou pêche thonière, et le type d'accident ?

Accidents survenus au chalutage

Parmi les 128 rapports remis à l'Inscription maritime pour transmission à l'Établissement des invalides de la mer, 47 mentionnent une blessure ou plusieurs.

La majorité d'entre elles frappent la partie supérieure du corps et s'avèrent la plupart du temps consécutives à une chute ou un choc direct contre un espar[b]. Seules les entailles – voire la section – de doigts par une fune[c] ou le bourrelet du chalut, et la coupure provoquée par un couteau sont liées directement à la pratique du chalutage. Assurément plus que la plupart des autres types de blessures, en particulier celles provoquées par une chute ou le choc asséné par un espar, résultat des conditions de navigation par grosse mer, fréquemment rencontrée au cours de la campagne de drague. L'entaille des pieds par une aussière[d] résulte manifestement d'une manœuvre portuaire mal exécutée et la coupure profonde de la lèvre inférieure, résultat d'un choc (*v.* annexe p. 1 sur www.larevuedupraticien.fr), est un aléa loin d'être propre à la pêche en mer.

L'infection, signalée à 32 reprises, est le deuxième type de pathologies signalées.

La pratique du chalutage et l'infection n'apparaissent pas plus étroitement corrélées que dans toute autre pêche.

Le panaris, résultat d'une piqûre par un dard de vive ou de raie, ou encore un fil métallique, fait le plus souvent l'objet d'un rapport ; ce type d'infection se développe toujours en l'absence de traitement, pourtant aisé à effectuer par

---

a. Le dundee ou dundée (prononcer « dindé ») est un bateau de travail à voile, utilisé à la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle (*in* Wikipédia). Ces dundées sont utilisés en Atlantique pour la pêche au thon germon à la traîne en été et pour le chalutage en hiver, activités des ports de Camaret, Douarnenez, Concarneau, Groix, Port-Louis, Étel, Les Sables d'Olonne, l'île d'Yeu et La Rochelle, ainsi que pour la pêche à la langouste, pratiquée à Camaret et Douarnenez.

b. Un espar est un élément long, telle une poutre ou une tige, originellement en bois, et ayant un rôle technique à jouer dans les manœuvres ou la propulsion : mâts, bout-dehors, queue de malet, mât de beaupré, bôme, avirons, godille, barre, voire une perche servant à pêcher (*in* Wikipédia).

c. Une fune est un câble de traction du chalut.



◄ Dundée thonier en pêche. Cliché collection du musée des Thoniers (Étel).

▼ Bas de ligne de pêche au germon. Collection du musée des Thoniers (Étel) ; cliché Michel Perrin.



application d'un désinfectant, le permanganate de potassium, en principe obligatoirement présent dans le coffre à pharmacie de tout bateau de pêche depuis 1910.[2]

La piqûre, accident qui touche fréquemment les pêcheurs, ne s'infecte pas nécessairement. Et il paraît tout aussi vain que précédemment de rechercher une corrélation particulière de cet incident avec la pratique du chalutage.

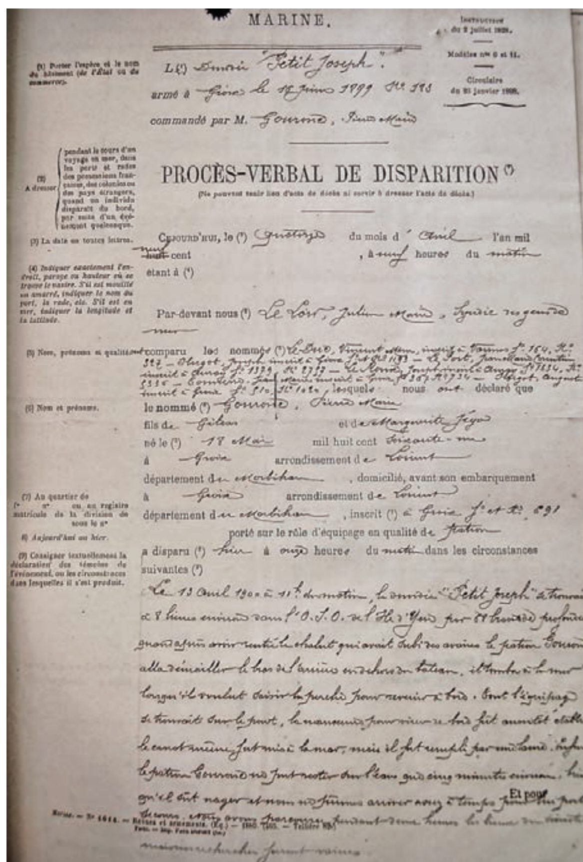
Le décès par noyade consécutif à une chute à la mer, rapporté à 11 reprises (8 à Groix, 3 à Port-Louis) [v. annexe p. 1 et 3], ne s'avère pas davantage lié particulièrement au chalutage. Seule la disparition en 1900 du patron du dundée de Groix *Petit Joseph, « tombé à la mer en voulant démailler la perche de chalut »* apparaît imputable à cette activité. Les diverses chutes à la mer résultent d'événements inhérents à la navigation (chavirement, coup de mer…) ou d'un accident totalement aléatoire touchant l'accastillage, tel que la rupture de la remorque sur la chaloupe *Joséphine & Sophie*, de Groix, en 1867. L'aléa mécanique, en l'occurrence la rupture d'attache de la poulie où coulisse la drisse de trinquette du dundée *Amiral Fournier*, du préposat de Port-Louis, s'avère fatal au novice Pesquer, victime d'une fracture du crâne (*v.* annexe p. 1).

Il n'est pas davantage possible d'impliquer la pratique du chalutage dans la survenue de brûlures, qui affectent à trois reprises le mousse du bord et une fois un matelot, chargés du service du café ou de la cotriade (soupe de poissons) [*v.* annexe p. 1-4].

Les autres types de pathologies signalées dans les rapports ne peuvent être imputés exclusivement à la pratique du chalutage.

Accidents survenus à la pêche thonière

Deux patrons du quartier maritime de Groix[e] et 27 du préposat de Port-Louis déposent un rapport relatant un événement « extraordinaire ». Dans la mesure où les dundées port-louisiens entament la pratique suivie de la pêche en haute mer du germon en 1924 (avant d'en faire une activité intensive en 1927)[f], on peut s'étonner que le nombre de rapports d'accidents ou d'incidents soit bien inférieur à celui relevé dans l'activité de chalutage. Ces


MARINE.

Instruction du 2 juillet 1828.

Modèles nos 9 et 11.

Circulaire du 21 janvier 1898.

L(1) dundée "Petit Joseph".
armé à Groix le [illegible] juin 1899 No 195
commandé par M. Gourronc, Pierre-Marie

(1) Porter l'espèce et le nom du bâtiment (de l'État ou de commerce).

PROCÈS-VERBAL DE DISPARITION (2)

(Ne peuvent tenir lieu d'acte de décès ni servir à dresser l'acte de décès.)

(2) A dresser pendant le cours d'un voyage en mer, dans les ports et rades des possessions françaises, des colonies ou des pays étrangers, quand un individu disparaît du bord, par suite d'un événement quelconque.

Aujourd'hui, le (3) quatorze du mois d'avril l'an mil neuf cent, à neuf heures du matin
étant à (4)

(3) La date en toutes lettres.

(4) Indiquer exactement l'endroit, parage ou hauteur où se trouve le navire. S'il est mouillé ou amarré, indiquer le nom du port, la rade, etc. S'il est en mer, indiquer la longitude et la latitude.

Par-devant nous (5) Le Lort, Julien-Marie, syndic des gens de mer
ont comparu les nommés (5) [illegible], lesquels nous ont déclaré que
le nommé (6) Gourronc, Pierre-Marie
fils de [illegible] et de Marguerite [illegible]
né le (7) 17 mai mil huit cent soixante-[illegible]
à Groix arrondissement de Lorient
département du Morbihan, domicilié, avant son embarquement
à Groix arrondissement de Lorient
département du Morbihan, inscrit (7) à Groix [illegible] 691
porté sur le rôle d'équipage en qualité de patron
a disparu (8) hier à onze heures du matin dans les circonstances suivantes (9)
Le 13 avril 1900 à 11h du matin, le dundée "Petit Joseph" se trouvait [illegible] l'O.S.O. de l'Île d'Yeu [illegible]

(5) Nom, prénoms et qualités.

(6) Nom et prénoms.

(7) Au quartier de [illegible] ou au registre matricule de la division de [illegible]

(8) Aujourd'hui ou hier.

(9) Consigner textuellement la déclaration des témoins de l'événement, ou les circonstances dans lesquelles il s'est produit.

▲ Procès-verbal de disparition du patron Gourronc, dundée *Petit Joseph.* Cliché Michel Perrin, document SHD-DM-A Lorient.

écrits n'en font pas moins état de signes pathologiques tout aussi variés.

De nombreux panaris et piqûres sont signalés ; ceux-ci apparaissent comme l'un des aléas classiques de la pêche, ainsi que les brûlures, les coupures, les contusions ou les blessures post-traumatiques provoqués par une chute à la suite d'un coup de mer.

Relevons cependant une crise d'aliénation mentale, décrite comme *« trouble au cerveau »* par le patron, phénomène effectivement exceptionnel.

La crise de tachycardie qui touche sur le dundée *Quinisse* le matelot Rio le 14 juillet 1926 (*v.* annexe p. 3) ou la « syncope » qui terrasse provisoirement le 23 septembre 1928 (*v.* annexe p. 4) François Kerlo, le mousse du thonier *Peau bleue*, sont consécutives à un effort physique et ne peuvent être considérées comme spécifiques à la pêche thonière, non plus que les diverses autres pathologies signalées.

Où se produisent les accidents ?

Maints rapports évoquent les parages de l'île d'Yeu, ceux de Chassiron, pointe nord-ouest de l'île d'Oléron, ou les approches de la pointe de La Coubre, proche de Royan, ou encore le « large », plus particulièrement signalé par les patrons de pêche du germon, pratiquée à partir de 1924 dans un secteur défini par les 47e et 52e parallèles nord et les 8e et 12e méridiens ouest.

La comparaison graphique des localisations d'accidents survenus au cours de la pêche au chalut dans les parages ou au large des côtes charentaises – 54, soit presque autant qu'autour de l'île d'Yeu – et de la pêche du germon montre clairement l'existence de domaines propres à chacune de ces activités.

Les années 1920, riches en accidents

Dans la mesure où la plupart du temps les rôles d'armement à la pêche thonière du quartier de Groix et d'Étel ne contiennent aucun rapport de mer, nous tirons l'essentiel de nos enseignements de ceux du préposat de Port-Louis. Des années 1920[g], trop riches en accidents, ressortent particulièrement 1927, 1928 et 1929. Le nombre de rapports concernant les deux pêches pratiquées apparaît équivalent, ce qui s'explique par l'emploi accru des plus grands dundées de la flottille port-louisienne pour la pêche thonière au large. Le développement de cette dernière dans le préposat de Port-Louis explique la recrudescence des rapports pendant la belle saison.

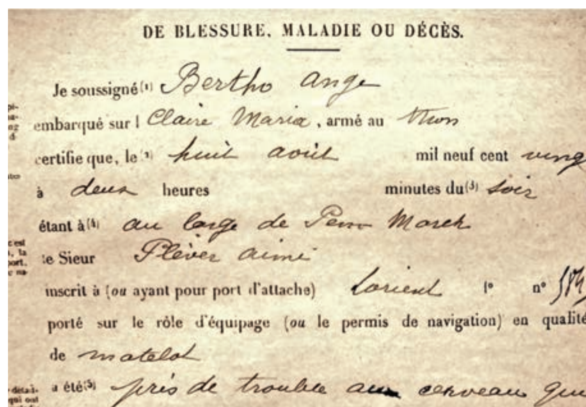
La répartition horaire des accidents ou incidents signalés par les rapports présente la plus grande diversité et nous pouvons confirmer que la tranche horaire où ils surviennent en plus grand nombre se situe entre 8 heures et 12 heures,

d. Une aussière est une amarre utilisée par les bateaux et navires afin de se maintenir en position contre un quai ou un autre bateau.

e. Curieusement, alors que Groix était l'une des places fortes de la pêche thonière, il ne subsiste presque aucun rapport de mer.

f. Jusqu'en 1924, les petits dundées attachés à Port-Louis ne poussent pas au large, contrairement à ceux de Groix et Étel ; ils se limitent à des secteurs proches de Belle-Île ou des îles vendéennes (Correspondance du quartier d'inscription maritime de Lorient, cote 9P5, SHD-DM-ALorient).

g. La pêche thonière s'intensifie tout particulièrement au cours de ces années ; quelques dundées de Groix pratiquent la drague d'hiver jusqu'en 1924, la grande majorité de ceux de Port-Louis persistent jusqu'en 1939, ceux d'Étel s'y consacrent par intermittence, en fonction des résultats plus ou moins favorables de la campagne thonière.



DE BLESSURE, MALADIE OU DÉCÈS.

Je soussigné(1) Bertho Ange
embarqué sur l Claire Maria, armé au thon
certifie que, le(2) huit août mil neuf cent vingt
à deux heures minutes du(3) soir
étant à(4) au large de Penmarch
le Sieur Pléver Aimé
inscrit à (ou ayant pour port d'attache) Lorient f° n° 574
porté sur le rôle d'équipage (ou le permis de navigation) en qualité
de matelot
a été(5) pris de trouble au cerveau que

▲ Rapport de mer du patron Bertho, dundée *Claire Maria*, de Port-Louis. Cliché Michel Perrin, document SHD-DM-A Lorient.

tout en sachant que l'heure d'un incident, survenu le 15 octobre 1921, n'a pas été précisée[h].
En raison de la survenue totalement aléatoire des événements, il apparaît vain de tenter d'établir une corrélation entre le type de pêche et ces tranches horaires.

Des accidents qui se répètent

Il s'avère que plusieurs accidents, survenus différentes années ou parfois à quelques semaines d'intervalle, peuvent affecter des dundées, tous attachés à Port-Louis[i].
Cinq matelots font chacun l'objet de deux rapports :
– Louis Caudan, embarqué sur le dundée *Maurice Barrès*, est projeté le 11 novembre 1919 contre le panneau de soute à la suite d'un coup de mer, à l'ouest de Chassiron, et se blesse à la jambe gauche ; le 19 août 1920, une fune du chalut lui entaille profondément l'index et le majeurs droits ;
– Pierre Guégan est piqué par un poisson le 18 mai 1913, au large de l'île d'Yeu, alors qu'il vide le chalut du *Saint Georges*, et souffre d'un panaris ; le 8 novembre 1921, embarqué sur le *Maurice Barrès*, il récidive après une piqûre de vive ;
– Antoine Guillevic se fracture la jambe droite au large de l'île d'Yeu le 27 novembre 1920, après avoir été projeté par une lame contre le canot[j] du dundée *Les Orphelins* ; embarqué sur l'*Albert Hélène*, il se fait piquer à l'index droit le 20 décembre 1927 par un poisson et déclare un panaris ;
– Laurent Mollo s'entaille profondément l'index droit sur une fune de chalut du dundée *La Jeune Jeanne-Marie*, le 14 février 1919, à la sortie de La Rochelle ; le 12 avril 1929, embarqué sur *L'Île du Rêve,* il se blesse à suite d'une chute sur la proue du canot, au cours de la manœuvre du grand foc ;
– Aimé Plévert, alors qu'il pêche le thon sur le *Claire Maria* au large de Penmarc'h, a le 8 août 1927 une crise de démence[k] ; le 11 avril 1929, embarqué sur le *Frère des Cinq Sœurs*, il développe une grosse adénite de l'aisselle après une piqûre de vive à la main gauche.
Outre ces 5 victimes de deux accidents ou incidents, 106 matelots, 17 patrons, 14 mousses et 2 novices sont touchés ; 3 patrons, 7 matelots, 1 novice et 1 mousse chutent en mer, un novice meurt d'une fracture du crâne et de blessures au thorax (*v.* annexe p. 1-4).

Les 157 rapports analysés confirment notre sentiment que la pêche professionnelle en mer était – et demeure – un métier à risque. L'accès aux pensions de l'Établissement des invalides de la Marine, accordé par l'Ancien Régime aux seuls marins en service sur les vaisseaux royaux, étendu en 1795 à la marine de commerce, compense, souvent très partiellement, cette prise de risque permanente qu'est la navigation en haute mer. Les rapports de mer concernent aussi les conséquences des tempêtes ; celles-ci feront l'objet d'une étude particulière. •

L'annexe des rapports des accidents de Groix et Port-Louis est mis en ligne sur site **www.larevuedupraticien.fr**

RÉFÉRENCES

1. Précis de connaissances administratives. www.afcan.org/dossiers-reglementation/precis-connaissances.html
2. Romieux K. Le Coffre de mer des thoniers groisillons de 1850 à 1950. Étude du coffre « Notre-Dame-de-la-Paix ». Thèse de doctorat en pharmacie, Nantes, 2002, et Dépêche ministérielle du 6 septembre 1910. Correspondance du quartier maritime de Lorient, cote 9P5 (1), SHD-DM-Alt.

h. Toutefois, dans la mesure où il est signalé que la crise d'entérite, suffisamment spectaculaire pour faire l'objet d'un rapport, est due au froid, il est permis de penser que l'incident s'est produit en fin de nuit ou nuitamment.

i. Ce fait n'implique en rien la compétence des patrons ; rappelons-le, presque tous les rapports des autres ports ont disparu.

j. Cette annexe est remontée à bord du dundée et placée, renversée, sur le pont.

k. On peut se demander s'il n'a pas été victime d'une insolation, syndrome qui peut générer des troubles voisins de ceux observés au cours d'une crise d'épilepsie, interprétés par le patron comme de l'aliénation mentale.